



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej
realizowane jako element badania bilansowego
wykonywanego na etapie rocznego obowiązkowego
przygotowania przedszkolnego**

Ocena zasadności zakwalifikowania jako świadczenie
gwarantowane z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej

Raport analityczny

Nr: WS.420.16.2024

Data ukończenia: 13.11.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe. Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAD	Choroba niedokrwienna serca (ang. <i>Coronary artery disease</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHD	Choroba niedokrwienna serca (ang. <i>coronary heart disease</i>)
CVD	Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular diseases</i>)
CVE	Zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular event</i>)
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości (<i>high-density lipoprotein</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (<i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HRQOL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
i.s.	Istotność statystyczna
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
LDL	lipoproteiny o małej gęstości (<i>low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (<i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
p.k.	Punkt końcowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
TC	Cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
WS	Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej AOTMiT
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
RMZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Streszczenie raportu	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
4. Problem decyzyjny	15
4.1. Problem zdrowotny	16
4.2. Populacja docelowa	20
4.3. Opis ocenianej technologii medycznej	21
4.3.1. Opis świadczenia na podstawie KŚOZ	21
4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
4.5. Opinie ekspertów klinicznych.....	30
4.6. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem	30
4.7. Technologie alternatywne.....	30
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	31
5.1. Metodyka	31
5.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu.....	31
5.3. Ocena jakości włączonych dowodów naukowych	34
5.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
5.4. Ograniczenia.....	36
5.5. Podsumowanie	36
6. Przegląd analiz ekonomicznych	38
6.1. Opis metodyki	38
6.2. Wyniki i podsumowanie	38
7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach	41
7.1. Przegląd odnalezionych informacji	42
7.1.1. Austria	43
7.1.2. Czechy.....	44
7.1.3. Luksemburg.....	45
7.1.4. Niemcy.....	46
7.1.5. Słowenia	47
7.2. Podsumowanie	47
8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego	49
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	49
7.1.1. Bilans zdrowia.....	49
7.1.2. Badanie profilu lipidowego.....	51
8.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	51
8.2.1. Oszacowanie według KŚOZ	51
8.2.2. Opinia NFZ	52

8.2.3.	Oszacowanie własne Agencji.....	53
8.2.3.1.	Metodyka	53
8.2.3.2.	Wyniki	55
8.2.3.3.	Ograniczenia	56
8.3.	Podsumowanie	56
9.	Bibliografia	58
10.	Spis tabel	60
11.	Załączniki	61
	Załącznik 1. Strategie wyszukiwania badań	61
	Załącznik 2. Diagram selekcji badań	63
	Załącznik 3. Profilaktyka 40 PLUS.....	64
	Załącznik 4. Realizacja badań bilansowych	65

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:
zlecenie Ministra Zdrowia z 25 września 2024 r. DLG.740.105.2023.TK

Pełna nazwa zlecenia (z pisma zlecającego):

Przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności wprowadzenia do świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78; FH, ang. *familial hypercholesterolemia*) realizowanego jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie rocznego przygotowania przedszkolnego.

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenie gwarantowane, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)**
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej**
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca: **Minister Zdrowia** na podstawie wniosku:

- Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej – dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej,
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii – prof. dr hab. n. med. Jarosława Peregud-Pogorzelskiego,
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka.

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Aktualnie w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (dalej POZ) finansowane są ze środków publicznych w Polsce **badanie bilansowe**, w tym badania przesiewowe (realizowane w warunkach określonych *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej* w Załączniku Nr 1, Części III).

Badanie bilansowe - inaczej bilans zdrowia - przeprowadzane są w określonych etapach rozwoju dziecka (w celu oceny prawidłowości jego rozwoju) i wykonywane są przez lekarza POZ.

Celem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „**Badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78)**” realizowane jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie „**Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego**”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.

Oceniane świadczenie, zgodnie z KŚOZ, obejmuje następujące badania: (1) cholesterol całkowity, (2) cholesterol HDL, (3) cholesterol LDL, (4) triglicerydy, (5) cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana).

Powyżej wskazane diagnostyczne badania hematologiczne aktualnie finansowane są ze środków publicznych w ramach POZ, przy czym nie stanowią badań przesiewowych, jako element bilansu zdrowia.

Wprowadzenie świadczenia do bilansu zdrowia na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego” dla dzieci w wieku 5 do 7 lat, zgodnie z KŚOZ, ma na celu przede wszystkim poprawę dostępności do diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej, zwiększenie liczby zdiagnozowanych pacjentów oraz podniesienie świadomości o chorobie.

Oceniane świadczenie nie było dotąd przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to dziedziczna autosomalnie dyslipidemia, która przyczynia się do przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia frakcji cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) w osoczu. Jeśli stan ten nie zostanie poddany leczeniu, prowadzi do rozwoju choroby niedokrwiennej serca – u mężczyzn z heterozygotyczną FH (HeFH) przed 55. r.ż., a u kobiet przed 60. r.ż. U osób z potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca jest zwiększone co najmniej 10-krotnie.

Szacuje się, że w populacji polskiej 1:250 osób w wieku 20-74 lat osób ma nieprawidłowy gen odpowiedzialny za hipercholesterolemię (jest heterozygotą), co oznacza, że na rodzinną hipercholesterolemię choruje 0,4% wszystkich osób w populacji ogólnej. W Polsce choruje około 80 000 osób, ale jedynie znikomy odsetek jest świadomy swojej choroby.

Badania przesiewowe

Badania przesiewowe, zwane inaczej skriningowymi (z ang. screening) odgrywają strategiczną rolę w medycynie i są ważnym elementem w profilaktyce zdrowotnej. Wyróżnia się kilka rodzajów badań przesiewowych:

- badania uniwersalne, populacyjne, powszechne – skierowane do całej populacji lub dużych jej grup, niezależnie od indywidualnego ryzyka;
- badania selektywne – skierowane do określonych grup wysokiego ryzyka, a więc osób, które mają większe prawdopodobieństwo wystąpienia danej choroby niż populacja ogólna,
- badania oportunistyczne – skierowane do osób, które samodzielnie zgłaszają się do lekarza z innych powodów zdrowotnych i które mogą mieć podwyższone ryzyko określonej choroby.

W kontekście ocenianego problemu zdrowotnego wyróżnia się również tzw. badania skriningowe kaskadowe (dzieci-dorośli-rodziny).

Aktualne postępowanie medyczne

Hipercholesterolemia rodzinna to uwarunkowana genetycznie choroba, która powoduje zwiększone stężenie cholesterolu oraz związane z tym powikłania (choroby układu sercowo-naczyniowego, nawet w bardzo młodym wieku). Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL we krwi do pożądanej u danego pacjenta wartości. Leczenie hipercholesterolemii jest procesem przewlekłym. Wczesne rozpoczęcie farmakoterapii u osób z rozpoznaną FH znacząco zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej, zawałów serca, potrzeby rewaskularyzacji naczyń oraz przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych. Statyny są podstawowym lekiem w terapii FH.

Według zaleceń NLA Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, rozpoczęcie leczenia statynami można rozważyć już u dzieci od 8. roku życia. Farmakoterapia jest zalecana przy stężeniu LDL-C: (1) ≥ 130 mg/dl (2,59 mmol/l) u dzieci z cukrzycą, (2) ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) u dzieci z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu) lub z obciążonym wywiadem rodzinnym dotyczącym wczesnych chorób sercowo-naczyniowych, (3) ≥ 190 mg/dl (4,91 mmol/l) u dzieci bez czynników ryzyka.

W przypadku dzieci poniżej 8. roku życia, wprowadzenie leczenia farmakologicznego jest uzasadnione przy stężeniu LDL-C > 500 mg/dl (12,93 mmol/l), np. w przebiegu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH).

Populacja docelowa

Populacje docelową dla ocenianego świadczenia stanowią pacjenci w wieku od 5 do 7 lat zgłaszający się na badanie bilansowe wykonywane na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”. Należy spodziewać się, że świadczenie będzie wykonywane głównie wśród dzieci 6-letnich, jednak ze względu na możliwość rozpoczęcia nauki wcześniej, czy też wykonania badania także w trakcie nauki w pierwszej klasie szkoły podstawowej, poszerzono zakres wiekowy.

Rzeczywista liczba uczestników poddanych przedmiotowemu świadczeniu będzie odpowiadała liczbie dzieci, które zgłoszą się na badania bilansowe. Bilanse zdrowia, mimo że są podstawową i aktywną profilaktyką wielu schorzeń u dzieci, nie są obowiązkowymi badaniami.

Uwzględniając powyższe, szacowana maksymalna liczebność populacji docelowej będzie równa liczebności 6-latków w danym roczniku, czyli ok 377-353 tys. odpowiednio w latach 2025 i 2026.

Oceniana technologia medyczna

Proponowane badanie przesiewowe opierać się będzie na oznaczeniu parametrów lipidowych (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol nie-HDL, cholesterol LDL, triglicerydy). Zgodnie z KŚOZ badanie zostanie przeprowadzone na próbce krwi żyłnej pobranej na czczo. W przypadku wykrycia nieprawidłowości w zakresie poziomu cholesterolu LDL (> 130 mg/dl) konieczne będzie powtórne badanie próbki żyłnej, aby potwierdzić i uśrednić oznaczenia. W przypadku potwierdzenia nieprawidłowości lekarz wykonujący badanie bilansowe kieruje pacjenta do leczenia specjalistycznego w poradni endokrynologicznej, diabetologicznej lub chorób metabolicznych dla dzieci. Dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne odbywa się w ramach standardowej ścieżki, wykorzystując obecnie finansowane świadczenia.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Jak wskazano powyżej, diagnostyczne badania hematologiczne, takie jak: (1) cholesterol całkowity, (2) cholesterol HDL, (3) cholesterol nie-HDL, (4) cholesterol LDL, (5) triglicerydy, aktualnie finansowane są ze środków publicznych na podstawie *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej* (Załącznik Nr 1, Część IV). Dla celów rozliczania udzielonych świadczeń w zakresie POZ stosuje się stawkę kapitacyjną.

Profilaktyczne badanie profilu lipidowego w ramach bilansu zdrowia na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych.

Wytyczne praktyki klinicznej

Do opracowania włączono pięć wytycznych praktyki klinicznej, w których zawarto informacje o zastosowaniu badań przesiewowych dotyczących wczesnego wykrywania hipercholesterolemii rodzinnej.

Na podstawie odnalezionych informacji w dokumentach (ESC 2022, ESC 2019, AHA 2018, CCS 2018, FEL 2013) zaleca się wprowadzanie programów badań przesiewowych w celu wczesnego wykrywania hipercholesterolemii rodzinnej (FH) u dzieci. Badania przesiewowe powinny obejmować oznaczanie profilu lipidowego, według niektórych dokumentów na czczo. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni odpowiadać za przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń lipidowych oraz, w razie potrzeby, kierować pacjentów do specjalistycznych poradni lipidowych na dalszą diagnostykę i leczenie.

W odnalezionych dokumentach występują rozbieżności dotyczące wieku dziecka, w którym powinno się przeprowadzać badania przesiewowe:

- Według ESC 2019 optymalnym wiekiem do rozpoczęcia badań diagnostycznych w kierunku FH u dzieci jest 5 r.ż., a w przypadku podejrzenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) – wcześniej.
- Według AHA 2018, FEL 2013 badania przesiewowe u dzieci bez wywiadu obciążającego sugerowane są między 9. a 11. r.ż. oraz ponowne powtórzenie pomiaru między 17. a 21. r.ż. W przypadku dzieci rodziców z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną lub czynnikami obciążającymi, uzasadnione jest zmierzenie profilu lipoprotein w wieku 2 lat w celu wykrycia FH lub rzadkich postaci hipercholesterolemii.

Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do Konsultant Krajowej w dziedzinie medycyny rodzinnej – prof. dr hab. n. med. A. Mastalerz-Migas. Do dnia przekazania raportu analitycznego nie otrzymano opinii w przedmiocie włączenia badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.

Ze względu na przygotowanie KŚOZ przez Konsultantów Krajowych w dziedzinach: pediatrii metabolicznej, pediatrii, endokrynologii i diabetologii dziecięcej, w których Konsultanci ci wnioskowali o zakwalifikowanie przedmiotowego świadczenia, odstąpiono od formalnego zasięgnięcia opinii w trybie art. 31c ust. 3. pkt 1.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono dwa badania pierwotne, opisane w trzech publikacjach:

- **Kordonouri 2023** (badanie jednoramienne, prospektywne) – oceniano wykonalność badania przesiewowego w kierunku FH poprzez pomiar stężenia LDL-C u dzieci w wieku przedszkolnym,
- **Thajer 2022, Kreissl 2019** (badania jednoramienne, prospektywne) – oceniano realizację selektywnego badania przesiewowego w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci rozpoczynających naukę szkolną.

Ocenę jakości badań wykonano na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT, oba badania zaklasyfikowano do kategorii IID – Badanie jednoramienne i uznano jako niskiej jakości badania.

W badaniu **Kordonouri 2023** wyniki wskazują, że w **uniwersalnym badaniu przesiewowym** w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii przeprowadzonym wśród dzieci w wieku 2-6 lat:

- 40,9% miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku hiperlipidemii, a 12% miało co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z podwyższonym stężeniem cholesterolu;
- mediana stężenia LDL-C w całej kohorcie wynosiła 93 mg/dl, z wyższymi wartościami u chłopców (96 mg/dl) niż u dziewczynek (91 mg/dl);
- dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym miały wyższe mediany stężenia LDL-C (95 mg/dl) niż dzieci bez takiego wywiadu (92 mg/dl);
- spośród 14 513 uczestników badania, 711 osób (5%) miało stężenie LDL-C powyżej 135 mg/dl (3,5 mmol/L) a 142 osoby (1%) miało stężenie LDL-C powyżej 160 mg/dl.

W badaniu **Thajer 2022 i Kreissl 2019** wyniki wskazują, że w **selektywnym badaniu przesiewowym** przeprowadzonym u dzieci w wieku 5-8 lat:

- mediana stężenia TC wynosiła 159 mg/dl, TG 114 mg/dl, HDL-C 58 mg/dl, LDL-C 76 mg/dl, a nie-HDL-C 100 mg/dl;
- wysokie stężenie lipidów LDL-C (≥ 160 mg/dl) oraz wysokie stężenie nie-HDL-C (≥ 190 mg/dl) stwierdzono u 2% dzieci, a graniczne stężenie LDL-C (≥ 130 mg/dl) oraz nie-HDL-C (≥ 160 mg/dl) u 4% dzieci;
- badanie Kreissl 2019 wykazało, że selektywne badania przesiewowe miały czułość 60% i swoistość 97%.

Przegląd analiz ekonomicznych

Odnaleziono i włączono do analizy dwie publikacje:

- **Araujo 2023** (analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności) – porównywanie uniwersalnego badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii 6-latków z komparatorem stanowiącym poprzednią sytuację diagnostyczną;
- **Pelczarska 2018** (analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności) – ocena opłacalności różnych strategii przesiewowych (w tym uniwersalnego badania przesiewowego 6-latków).

Wyniki włączonych analiz ekonomicznych wskazują, iż badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku 6 lat są opłacalne.

W badaniu Araujo 2023 każde zidentyfikowane dziecko, które przestrzegało wizyt kontrolnych i leczenia, zyskiwało 8 lat życia bez zdarzeń sercowo-naczyniowych. ICER wynosił 1 465 USD (5 921 PLN) i 1 726 USD (6 976 PLN) przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5%.

W badaniu Pelczarska 2018 ICUR całkowity wynosi 4 555 PLN, dla screeningu populacyjnego 6 857 PLN, a screeningu kaskadowego 1 361 PLN. ICUR w badaniu Pelczarska 2018 dla screeningu populacyjnego znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności (próg opłacalności w Polsce wynosi 217 641 PLN³).

Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

Przeanalizowano informacje z 27 krajów (kraje europejskie i Australia) dotyczące prowadzonych badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej – w szczególności w populacji pediatrycznej. Z przeglądu rozwiązań w innych krajach wynika, że nie istnieje jeden uniwersalny model prowadzenia badań przesiewowych. W niektórych krajach prowadzonych jest kilka form programów przesiewowych jednocześnie. W niektórych krajach prowadzonych jest kilka form programów przesiewowych jednocześnie. W 17 krajach stosuje się badania kaskadowe w różnej formie (ogólnokrajowe, pilotażowe, programy instytucjonalne). W 9 krajach zidentyfikowano programy uniwersalnych badań przesiewowych prowadzone w różnej formie (ogólnokrajowe, pilotażowe, programy instytucjonalne) – dla dzieci i/lub dorosłych, polegające na oznaczaniu profilu lipidowego (lub jego składowych) z krwi lub analizie danych medycznych z bazy danych, programy często realizowane są u osób z podejrzeniem lub podwyższonym ryzykiem FH.

Zidentyfikowano zróżnicowane podejście, co do wykonywanych badań laboratoryjnych. W zależności od programu, pierwsze oznaczenie obejmuje pomiar TC, LDL-C lub pełen profil lipidowy.

Programy badań przesiewowych w kierunku FH polegające na oznaczaniu profilu lipidowego (lub jego składowych) z krwi, obejmujące populację pediatryczną w wieku około 5-7 lat zidentyfikowano w 5 krajach jako:

- regionalne, selektywne programy badań przesiewowych (Austria),
- ogólnokrajowe, selektywne programy badań przesiewowych (Czechy),
- regionalne uniwersalne (powszechne) badania przesiewowe (Luksemburg, Niemcy)
- ogólnokrajowe uniwersalne (powszechne) badania przesiewowe (Słowenia).

³ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022

Programy selektywne wymagały w pierwszym etapie pozytywnego wyniku kwestionariusza dotyczącego historii dyslipidemii i przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w rodzinie.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania

Bilans zdrowia na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego” jest świadczeniem gwarantowanym lekarza POZ, realizowanym zgodnie z warunkami określonymi w RMZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu POZ.

Zgodnie zarządzeniem nr 79/2022/DSOZ Prezesa NFZ badania bilansowe są świadczeniami lekarza POZ finansowanymi w ramach stawki kapitacyjnej skorygowanej odpowiednim współczynnikiem wiekowym, sprawozdawanyymi wspólnym kodem świadczenia 5.01.00.0000104 dla każdego bilansu zdrowia.

Profilaktyczne badanie profilu lipidowego w ramach bilansu zdrowia na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego” nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych.

Badania krwi obejmujące: cholesterol całkowity, cholesterol-HDL, cholesterol-LDL, triglicerydy (składowe ocenianego świadczenia) są finansowane ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych POZ w ramach stawki kapitacyjnej.

Analiza skutków finansowych

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazała, że w latach 2021-2023 liczba uczestników badań bilansowych w wieku 5-7 lat utrzymywała się na zbliżonym poziomie ok. 183-193 tys. uczestników rocznie, z czego ok. 10% stanowili uczestnicy w wieku 5 lat, ok. 50% w wieku 6 lat, ok 40% w wieku 7 lat. Jednocześnie uwzględniając warunki określone w RMZ POZ należy wskazać, że część uczestników w wieku 5 lat mogła mieć wykonywany bilans 5-latka, natomiast uczestnicy 7-letni prawdopodobnie mieli wykonywany bilans na etapie rocznego, obowiązkowego przygotowania przedszkolnego.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono jako szacowane koszty płatnika publicznego. Odstąpiono od przedstawienia wyników w postaci kosztów inkrementalnych ze względu na brak możliwości oszacowania aktualnie ponoszonych wydatków płatnika publicznego w tym zakresie (oznaczanie w ramach stawki kapitacyjnej). Dodatkowo należy podkreślić, że wczesne wykrycie przypadków FH u dzieci ma na celu późniejszą redukcję kosztów bezpośrednich i pośrednich związanych, m.in. z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacjami.

Szacowana populacja docelowa – rozumiana jako liczba dzieci, która w danych roku kalendarzowym zostanie objęta ocenianym świadczeniem, będzie stanowiła około 175 tys. do maksymalnie 378 tys. uczestników rocznie (prognoza na rok 2025 r.).

Oszacowane prognozowane wydatki płatnika publicznego wyniosą:

- **w I roku (2025) około 4,4 mln PLN** do maksymalnie 9,5mln PLN (zakładając realizację na poziomie 100%)
- **w II roku (2026) około 4,1 mln PLN** do maksymalnie 8,9mln PLN (zakładając realizację na poziomie 100%)

Oszacowania wydatków płatnika publicznego przedstawiono w KŚOZ (na poziomie ok. 9,3-12,6 mln PLN, założono wyższy odsetek uczestnictwa) oraz w opinii NFZ (na poziomie ok. 5,3 mln PLN, koszty przedstawiono w oparciu o aktualne dane sprawozdawczo-rozliczeniowe). Dodatkowo, w KŚOZ zaproponowano gratyfikację w postaci współczynnika korygującego w formie ryczałtu za wykonane badanie w kierunku FH – propozycja ta uzyskała pozytywną akceptację NFZ. Na etapie niniejszej analizy odstąpiono od określania propozycji wysokości współczynnika korygującego, ze względu na konieczność przeanalizowania dodatkowych zmiennych (w przypadku decyzji o wprowadzeniu do wykazu POZ przedmiotowego świadczenia) oraz przeprowadzenia procesu konsultacji z gronem ekspertów oraz interesariuszy ochrony zdrowia.

Na wyniki szacowanych wydatków płatnika publicznego mają wpływ głównie założenia dotyczące: (1) liczby uczestników poddanych badaniu bilansowemu oraz przesiewowemu w kierunku FH, (2) kosztów oznaczania profilu lipidowego. Założono koszt na podstawie produktu rozliczeniowego 5.01.02.6000025 kontrolny profil

lipidowy, wykonywanego w ramach świadczenia 18.7110.001.02 Profilaktyka 40 PLUS. W przypadku podjęcia decyzji o włączeniu do wykazu świadczeń gwarantowanych ocenianego świadczenia, niezbędne będzie przeprowadzenie pełnego procesu wyceny.

Posumowanie i kluczowe wnioski

1. Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to dziedziczona autosomalnie dyslipidemia, która z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia frakcji cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) w osoczu, przyczynia się do przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego. Występuje u ok. 0,4% osób w populacji (w Polsce choruje ok. 80 000 osób, występuje jednak niska rozpoznawalność choroby). Przyczyny zaburzeń nie można zlikwidować, a celem leczenia są działania zmniejszające stężenie cholesterolu LDL we krwi, dzięki którym można uniknąć powikłań (miażdżycy naczyń).
2. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają prowadzenie programów badań przesiewowych, polegających na oznaczaniu profilu lipidowego, w celu wczesnego wykrywania FH u dzieci. Optymalnym wiekiem do rozpoczęcia badań jest 5 r.ż. (ESC 2019), 9-11 r.ż. (AHA 2018), lub wcześniej w przypadku występowania określonych czynników ryzyka. W każdym kraju europejskim powinien obowiązywać program wczesnego wykrywania i leczenia hipercholesterolemii, ukierunkowany na identyfikację i leczenie FH u dzieci (ESC 2019).
3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała, że badania przesiewowe stanowią skuteczny sposób na wczesne wykrywanie dzieci z nieprawidłowym poziomem cholesterolu, w tym FH. Badania przesiewowe umożliwiają szybkie wdrożenie działań profilaktycznych i dalszą diagnostykę, co może zapobiec późniejszemu rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych. Dzieci z rodzinnym obciążeniem hiperlipidemią wykazują wyższe stężenia cholesterolu, co potwierdza znaczenie włączenia informacji o historii chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie.
4. Wyniki włączonych analiz ekonomicznych wskazują, iż badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku 6 lat są opłacalne kosztowo.
5. Z analizy rozwiązań organizacyjnych z innych krajów wynika, że nie istnieje jeden uniwersalny model prowadzenia badań przesiewowych w kierunku FH. W niektórych krajach prowadzonych jest kilka form programów przesiewowych jednocześnie. W 5 krajach zidentyfikowano programy badań przesiewowych w populacji pediatrycznej prowadzone w różnej formie (ogólnokrajowe, pilotażowe, regionalne; selektywne lub uniwersalne). Pomimo występujących różnic można dostrzec podejmowane próby zwiększenia wykrywalności FH w populacji pediatrycznej w innych europejskich krajach.
6. Obecnie oznaczenia profilu lipidowego wchodzące w skład omawianego świadczenia (TC, HDL, LDL, TG) są świadczeniami gwarantowanymi w ramach POZ, brak jest jednak dedykowanego programu badań przesiewowych.
7. Prognozowane wydatki płatnika publicznego, w przypadku włączenia badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78) do wykazu świadczeń gwarantowanych w POZ, oszacowano na poziomie ok. 4,4 mln PLN w 2025 roku, przy czym ostateczne koszty zależą będą od liczby uczestników. Odstąpiono od przedstawienia wyników w postaci kosztów inkrementalnych ze względu na brak możliwości oszacowania aktualnie ponoszonych wydatków płatnika publicznego w tym zakresie (oznaczanie w ramach stawki kapitałowej). Dodatkowo należy podkreślić, że wczesne wykrycie przypadków FH u dzieci ma na celu późniejszą redukcję kosztów bezpośrednich i pośrednich związanych m.in. z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacjami.

Dodatkowe uwagi AOTMiT

Na podstawie wyników przeprowadzonych analiz w ocenie analityków AOTMiT w odniesieniu do omawianego świadczenia w przypadku jego wprowadzania do wykazu świadczeń gwarantowanych, można

rozważyć wprowadzenie kwestionariusza dotyczącego obciążenia rodzinnego w kierunku FH oraz zmodyfikować sposób pobrania krwi do badania.

1. **Kwestionariusz obciążenia rodzinnego.** Zgodnie z KŚOZ nie przewiduje się wprowadzenia kwestionariusza dotyczącego obciążenia rodzinnego w kierunku FH. Na podstawie analizy przyjętych kryteriów diagnostycznych hipercholesterolemii rodzinnej, a także wytycznych praktyki klinicznej i rozwiązań organizacyjnych w innych krajach, wskazuje się, że wywiad rodzinny jest istotnym elementem procesu diagnostycznego. Kwestionariusz może zawierać pytania dotyczące podwyższonego stężenia lipidów we krwi, objawów związanych z FH, czy też przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia, odpowiedni kwestionariusz zawierający klinicznie istotne pytania, będzie uzupełniał wykonane badania krwi, poprawiając skuteczność diagnostyczną badania przesiewowego.
2. **Pobieranie próbki krwi.** Zgodnie z KŚOZ oznaczanie profilu lipidowego na próbce pobranej na czczo, z krwi żyłnej. Wskazuje się metodę alternatywną – tj. za pomocą analizatorów diagnostycznych do szybkich wyników z krwi kapilarnej. Metoda ta wiąże się z poniesieniem dodatkowych kosztów dotyczących zakupu analizatorów (aparatów) oraz pasków do oznaczania; pobranie próbki krwi kapilarnej z palca mogłoby wpłynąć korzystnie na komfort w trakcie pobierania próbki – co ma szczególne znaczenie w populacji pacjentów pediatrycznych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78) realizowanego jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.

W ramach Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dalej KŚOZ), określono następujący zakres badań:

- 1) cholesterol całkowity,
- 2) cholesterol HDL,
- 3) cholesterol LDL,
- 4) triglicerydy,
- 5) cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana).

Określono również populację docelową badań, tj. „dzieci w wieku 5-7 lat, u których prowadzi się badanie bilansowe na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”.

Podstawa prawna i historia zlecenia: Pismem z 25 września 2024 r., znak: DLG.740.105.2023.TK Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1. ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie oceny zasadności zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego, w terminie 60 dni od otrzymania zlecenia.

Wraz ze zleceniem przekazano KŚOZ opracowaną przez:

- Konsultant Krajową w dziedzinie pediatrii metabolicznej – dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej,
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii – prof. dr hab. n. med. Jarosława Peregud-Pogorzelskiego,
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka.

Historia korespondencji

Narodowy Fundusz Zdrowia

Dnia 21.10.2024 r. wystąpiono do Prezesa NFZ o opinię odnośnie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego.

Eksperci kliniczni. Dnia 21.10.2024 r. wystąpiono o opinię do Konsultant Krajowej w dziedzinie medycyny rodzinnej – prof. dr hab. n. med. A. Mastalerz-Migas. Do dnia przekazania raportu analitycznego nie otrzymano opinii.

Ze względu na przygotowanie KŚOZ przez Konsultantów Krajowych w dziedzinach: pediatrii metabolicznej, pediatrii, endokrynologii i diabetologii dziecięcej, w których wnioskowali oni o zakwalifikowanie przedmiotowego świadczenia, odstąpiono od formalnego zasięgnięcia opinii w trybie art. 31c ust. 3. pkt 1.

4. Problem decyzyjny

Aktualnie w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej (dalej POZ) finansowane są ze środków publicznych w Polsce **badanie bilansowe**, w tym badania przesiewowe (realizowane w warunkach określonych *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej* w Załączniku Nr 1, Części III).

Badanie bilansowe - inaczej bilans zdrowia - przeprowadzane są w określonych etapach rozwoju dziecka (w celu oceny prawidłowości jego rozwoju) i wykonywane są przez lekarza POZ.

Celem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „**Badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78)**”, dalej FH, realizowane jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie „**Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego**”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (dalej POZ).

Oceniane świadczenie, zgodnie z KŚOZ, obejmuje następujące badania: (1) cholesterol całkowity, (2) cholesterol HDL, (3) cholesterol LDL, (4) triglicerydy, (5) cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana).

Powyżej wskazane diagnostyczne badania hematologiczne aktualnie finansowane są ze środków publicznych na podstawie *rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, Załącznika Nr 1, Część IV*, przy czym nie stanowią badań przesiewowych, jako element bilansu zdrowia.

W związku z faktem, że FH jest niedostatecznie diagnozowana, większość pacjentów nie otrzymuje dostępnego leczenia i pozostaje w grupie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z informacjami wskazanymi w KŚOZ, spodziewanymi efektami włączenia do bilansu zdrowotnego ocenianego świadczenia dla dzieci w wieku od 5 do 7 lat, będą przede wszystkim:

- odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów (poprzez poprawę dostępności do diagnostyki FH, a tym samym wzrost liczby pacjentów zdiagnozowanych z FH),
- podniesienie świadomości i wiedzy o chorobie oraz możliwościach terapeutycznych (tj. terapii hipolipemizującej);
- zmniejszenie obciążenia chorobą (obniżenie częstości występowania choroby wieńcowej, zawału mięśnia sercowego, przedwczesnych zgonów),
- podniesienie jakości działań i zakresu kompetencji POZ (poprzez zwiększenie liczby świadczeń diagnostycznych realizowanych w POZ),
- odciążenie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, a w dalszej perspektywie leczenia szpitalnego,
- wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem koszyka świadczeń gwarantowanych, z jednoczesnym obniżeniem wydatków pośrednich i bezpośrednich związanych z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych,
- dodatkowo wykrycie pacjentów z innymi zaburzeniami lipidowymi, często o charakterze nawykowym (poprawa zdrowia w tej grupie pacjentów).

[KŚOZ]

W toku realizacji prac nad oceną przedmiotowego świadczenia przeanalizowano:

- 1) aktualne rekomendacje i wytyczne kliniczne,
- 2) doniesienia naukowe dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej,
- 3) opinie ekspertów klinicznych dotyczące zasadności zastosowania i finansowania ocenianego świadczenia ze środków publicznych,
- 4) rozwiązania refundacyjne i organizacyjne w innych krajach,
- 5) aktualny sposób finansowania diagnostyki FH oraz badań bilansowych w Polsce,
- 6) koszty związane z ewentualnym wprowadzeniem świadczenia do bilansu zdrowia oraz przewidywane wydatki płatnika publicznego.

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10: E78 Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie

Hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to dyslipidemia, która przyczynia się do przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia frakcji cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) w osoczu. Jeżeli stan ten pozostawi się bez leczenia, u mężczyzn z heterozygotyczną FH (HeFH) CAD rozwija się typowo przed ukończeniem 55. r.ż., a u kobiet przed ukończeniem 60. r.ż. Szacuje się, że u osób z potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH ryzyko CHD jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie mogą zmniejszyć ryzyko CAD.

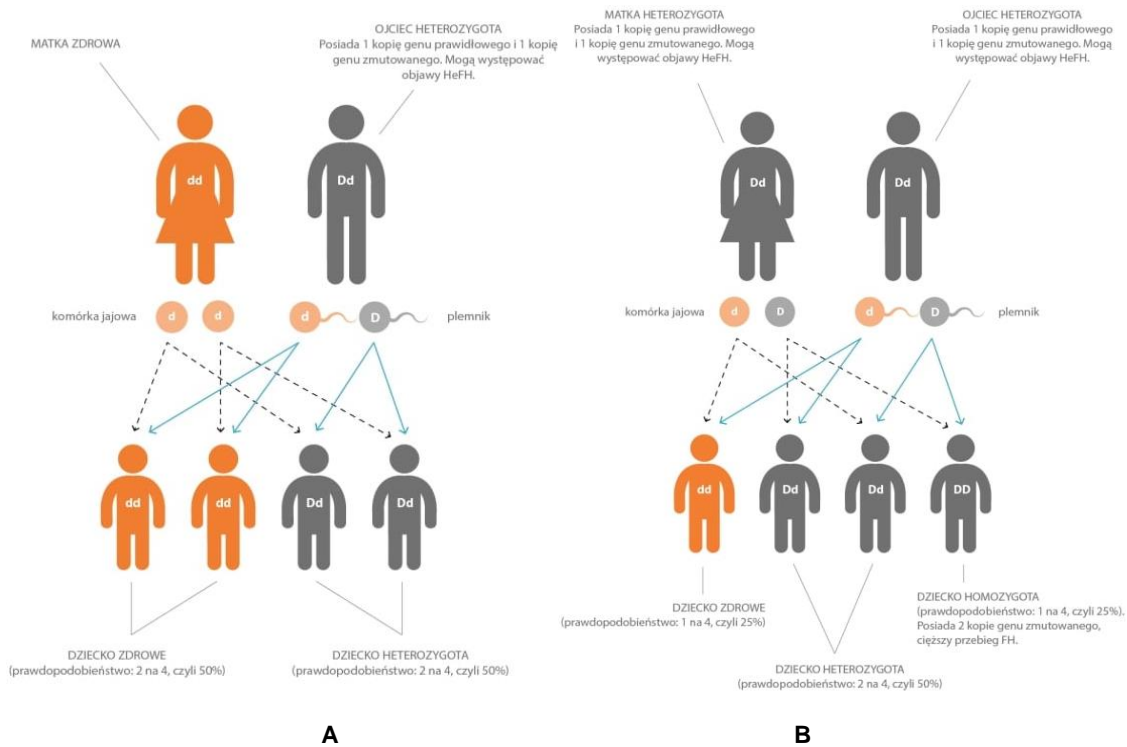
[ESC 2019]

Geneza

Hipercholesterolemia rodzinna to choroba genetyczna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że można ją odziedziczyć po jednym z rodziców. Opisano wiele różnych mutacji prowadzących do choroby. Zmutowany gen położony jest na 19. chromosomie. Jeśli jedno z rodziców ma jeden nieprawidłowy gen odpowiedzialny za rodzinną hipercholesterolemię, istnieje 50% ryzyko, że ich dziecko także będzie obciążone chorobą, gdyż wystarczy jedna nieprawidłowa kopia genu – odziedziczona tylko od matki albo tylko od ojca.

W przypadku, gdy oboje rodziców choruje, ryzyko zachorowania jest odpowiednio większe (łącznie 75%). Może się tak zdarzyć, że oboje rodziców przekaże dziecku nieprawidłową kopię genu. Wówczas nasilenie choroby u dziecka jest większe, niż w przypadku mutacji odziedziczonej tylko po jednym z rodziców. Osoba z jedną nieprawidłową kopią genu jest określana jako heterozygota (HeFH, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna). Osoba z dwiema nieprawidłowymi kopiami genu nazywana jest homozygotą (HoFH, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna), ma jeszcze wyższe stężenie cholesterolu, a problemy zdrowotne, takie jak miażdżyca, zaczynają się u niej już we wczesnym dzieciństwie. Osoby te mają też zwiększone ryzyko zgonu w młodym wieku. Jeśli któreś z rodziców jest homozygotą, czyli ma obie nieprawidłowe kopie genu, wówczas każde jego dziecko będzie obciążone mutacją.

[Ludwikowska 2023]



Rysunek 1. Dziedziczenie autosomalne dominujące w przypadku gdy (A) jeden z rodziców jest nosicielem jednej kopii zmutowanego genu oraz (B) gdy oboje rodzice są nosicielami jednej kopii zmutowanego genu

„D” oznacza gen nieprawidłowy, a „d” gen prawidłowy; Źródło: Ludwikowska 2023

Objawy

Wysokie stężenie cholesterolu u osoby z rodzinną hipercholesterolemią będącej heterozygotą (z jedną nieprawidłową kopią genu) z reguły długo nie daje żadnych objawów odczuwanych przez pacjenta. Brak objawów jest niebezpieczną sytuacją, ponieważ szkody w organizmie powstają bez wiedzy osoby chorej. Dolegliwości są zwykle efektem długotrwałego narastania powikłań wynikających z hipercholesterolemii. Są to przede wszystkim:

- Bóle dławicowe w klatce piersiowej – rozlany ból, opisywany często jako uczucie „dławienia”, pojawiający się najczęściej po wysiłku jest objawem miażdżycy naczyń wieńcowych i choroby niedokrwiennej serca. Zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych, prowadzące do choroby niedokrwiennej serca obecne są już nawet u chorych w wieku 11–23 lat w przypadku osób z jedną nieprawidłową kopią genu.
- Miażdżycy – której efektem może być zwężenie naczyń i niedokrwienie różnych obszarów i narządów, takich jak kończyny dolne (ból nóg pojawiający się początkowo po wysiłku, a w zaawansowanych postaciach także w spoczynku), kończyny górne (analogiczne objawy jak w przypadku kończyn dolnych), tętnica szyjna (miażdżycy prowadząca do objawów neurologicznych, czyli zawrotów głowy, zasłabnięć, a także wiążąca się z ryzykiem udaru niedokrwinnego), jelita (niedokrwienie powoduje bóle brzucha, np. po posiłkach, ale może prowadzić do śmiertelnego powikłania, jakim jest zawał krezki), a także serce.
- Nawracające zapalenia i dolegliwości bólowe ze strony ścięgna Achillesa, rzadziej innych ścięgien.
- Kępkki żółte, czyli złogi cholesterolu odkładające się na skórze łokci, kolan, pośladków, na ścięgnach i wokół oczu w postaci zmian skórnych lub guzków skórnych (żółtaki).
- Rąbek starczy rogówki – biaława „obwódka starcza” na oku, powstała w wyniku kumulacji lipidów (czyli tłuszczów) w obrębie struktur oka.

[Ludwikowska 2023]

Rozpoznanie

W razie pojawienia się dolegliwości czy żółtaków należy zgłosić się do lekarza POZ. Dokładny wywiad oraz badanie lekarskie pozwalają ocenić, czy problemy wynikają z rodzinnej hipercholesterolemii i niedokrwienia na tle miażdżycy, czy istnieje inna przyczyna dolegliwości.

Lekarz POZ kieruje pacjenta na podstawowe badania dodatkowe, w tym badanie profilu lipidów we krwi (tzn. ocenę stężeń cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów). W zależności od wyników badań oraz lokalizacji zmian, pacjenci z podejrzeniem rodzinnej hipercholesterolemii otrzymują od lekarza POZ wstępne rozpoznanie i zalecenia terapeutyczne. Następnie są kierowani do specjalistów – kardiologa, angiologa, czy chirurga naczyniowego, a w uzasadnionych przypadkach do poradni genetycznej, w celu poszerzenia diagnostyki oraz doboru optymalnej terapii.

[Ludwikowska 2023]

Rozpoznanie FH opiera się w większości przypadków na obrazie klinicznym. Często stosuje się kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) (patrz tabela poniżej). Rozpoznanie można potwierdzić, wykazując obecność mutacji w genach będących przyczyną choroby. W większości badań częstość dających się wykryć mutacji u pacjentów z klinicznie potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH wynosi 60–80%. Sugeruje to, że u znacznej części pacjentów z FH choroba ma podłoże wielogenowe albo odpowiadają za nią inne, jeszcze niezidentyfikowane geny.

[ESC 2019]

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej według *Dutch Lipid Clinic Network*

Kryteria	Liczba punktów
1) Wywiad rodzinny	
krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni: <55. r.ż., kobiety: <60. r.ż.) chorobą wieńcową lub chorobą naczyń bądź krewny pierwszego stopnia, u którego stwierdzono stężenie LDL-C >95. centyla	1
krewny pierwszego stopnia, u którego występują kępki żółte ścięgien i/lub starczy rąbek rogówkowy, lub dzieci <18. r.ż. ze stężeniem LDL-C >95. centyla	2
2) Wywiad kliniczny (kryteria wzajemnie się wykluczają, tj. maksymalnie 6 pkt, jeżeli występują oba objawy)	
pacjent z przedwczesną (mężczyźni: <55. r.ż., kobiety: <60. r.ż.) chorobą wieńcową	2
pacjent z przedwczesną (mężczyźni: <55. r.ż., kobiety: <60. r.ż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
3) Badanie przedmiotowe	
kępki żółte ścięgien	6
starczy rąbek rogówkowy u osoby <45. r.ż.	4
4) Stężenie LDL-C (bez leczenia)	
≥8,5 mmol/l (≥325 mg/dl)	8
6,5-8,4 mmol/l (251-324 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
5) Analiza DNA	
mutacja czynnościowa w genie <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> lub <i>PCSK9</i>	8
Należy wybrać tylko jeden (największy) wynik punktowy w każdej grupie, rozpoznanie opiera się na łącznej liczbie uzyskanych punktów:	
„pewne” rozpoznanie FH: >8 punktów	
„prawdopodobne” rozpoznanie FH: 6-8 punktów	
„możliwe” rozpoznanie FH: 3-5 punktów	

Źródło: ESC 2019

Epidemiologia

Rodzinna hipercholesterolemia to choroba stosunkowo częsta. Jest to najczęstsza spośród genetycznie uwarunkowanych postaci hipercholesterolemii. Częstość występowania HeFH w populacji szacuje się na 1:200-250, co oznacza, że całkowita liczba chorych na całym świecie może wynosić 14-34 mln, z czego niewielka część została zdiagnozowana i otrzymuje odpowiednie leczenie.

[ESC 2019]

Szacuje się, że w populacji polskiej 1:250 osób w wieku 20-74 lat osób ma nieprawidłowy gen odpowiedzialny za hipercholesterolemię (jest heterozygotą), co oznacza, że na rodzinną hipercholesterolemię choruje 0,4% wszystkich osób w populacji ogólnej. W Polsce choruje około 80 000 osób, ale jedynie znikomy odsetek jest świadomy swojej choroby. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, która występuje u osób z dwoma nieprawidłowymi kopiami genu zdarza się u 1 osoby na milion.

[Ludwikowska 2023]

Aktualne postępowanie medyczne

W przeciwieństwie do większości przypadków zwiększonego stężenia cholesterolu, u osób z rodzinną hipercholesterolemią nie można zlikwidować przyczyny zaburzeń. Mutacja genetyczna obecna jest przez całe życie i nieustannie powoduje nieprawidłowości w gospodarce LDL. Celem leczenia są działania zmniejszające stężenie LDL we krwi, dzięki którym można uniknąć powikłań, czyli miażdżycy naczyń.

Leczenie zależy od postaci genetycznej choroby – przy nieprawidłowych obu kopiach genu (homozygota), jest to terapia prowadzona w specjalistycznych ośrodkach z personelem, który ma doświadczenie w leczeniu osób z tą chorobą.

Znacznie częściej heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (z jedną nieprawidłową kopią genu) leczy zespół obejmujący lekarza POZ i specjalistów (kardiolog, angiolog, diabetolog, endokrynolog). Sposób leczenia dobiera się w zależności od stężenia cholesterolu LDL we krwi oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

[Ludwikowska 2023]

Zwraca się uwagę na kluczowe znaczenie diety leczniczej w terapii. Zaleca się spożywanie produktów bogatych w błonnik oraz zawierających sterole i stanole roślinne, jak również tłustych ryb morskich. Indywidualne zalecenia dietetyczne powinny być udzielane przez dietetyka. Ze względu na ograniczoną skuteczność diety niskotłuszczowej w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej (FH), konieczne jest wprowadzenie leczenia farmakologicznego.

Wczesne rozpoczęcie farmakoterapii u osób z rozpoznaną FH znacząco zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej, zawałów serca, potrzeby rewaskularyzacji naczyń oraz przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych. Statyny są podstawowym lekiem w terapii FH.

Według zaleceń NLA Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, rozpoczęcie leczenia statynami można rozważyć już u dzieci od 8. r.ż. Farmakoterapia jest zalecana przy stężeniu LDL-C:

- ≥ 130 mg/dl (2,59 mmol/l) u dzieci z cukrzycą,
- ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) u dzieci z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (np. otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu) lub z obciążonym wywiadem rodzinnym dotyczącym wczesnych chorób sercowo-naczyniowych,
- ≥ 190 mg/dl (4,91 mmol/l) u dzieci bez czynników ryzyka.

W przypadku dzieci poniżej 8. r.ż., wprowadzenie leczenia farmakologicznego jest uzasadnione przy stężeniu LDL-C > 500 mg/dl (12,93 mmol/l), np. w przebiegu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH).

[ESC 2019]

4.2. Populacja docelowa

Charakterystyka populacji

Zgodnie z KŚOZ, populację docelową dla wnioskowanego świadczenia stanowią pacjenci w wieku od 5 do 7 lat zgłaszający się na badanie bilansowe wykonywane na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego. Należy spodziewać się że świadczenie będzie wykonywane głównie wśród dzieci sześciolletnich, jednak ze względu na możliwość rozpoczęcia nauki wcześniej, czy też wykonania także w trakcie nauki w pierwszej klasie szkoły podstawowej, poszerzono zakres wiekowy.

Obecnie obserwuje się coroczny spadek liczby urodzeń dzieci, co będzie miało wpływ na liczebność populacji docelowej. Zgodnie z prognozą ludności Polski GUS, do roku 2030 należy spodziewać się liczebności populacji na poziomie ok. 310 tys. dzieci rocznie z danego rocznika (5, 6, 7 lat).

Tabela 2. Prognoza ludności GUS na lata 2024-2030

Wiek	Prognoza liczebności populacji						
	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
5	376 997	352 910	338 495	307 729	313 599	310 699	308 141
6	394 829	377 702	353 717	341 715	311 850	315 927	312 148
7	413 143	395 352	378 329	356 831	345 799	314 087	317 213

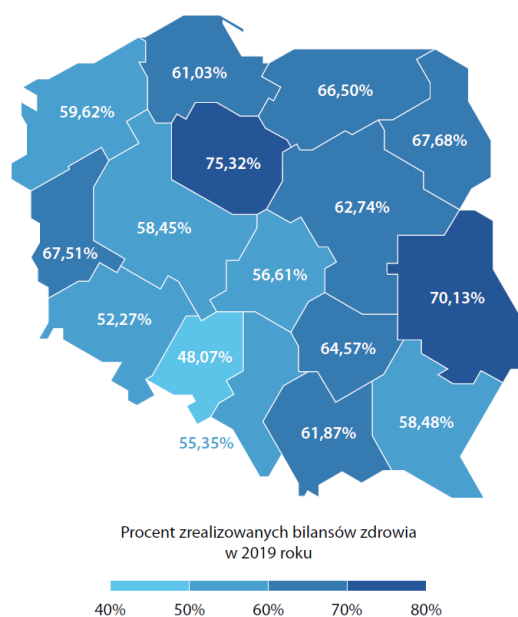
Źródło: GUS 2023

Uczestnictwo w badaniach bilansowych

Rzeczywista liczba uczestników poddanych przedmiotowemu świadczeniu będzie odpowiadała liczbie dzieci, które zgłoszą się na badania bilansowe. Bilanse zdrowia, mimo że są podstawową i aktywną profilaktyką wielu schorzeń u dzieci, nie są obowiązkowymi badaniami.

Jak wynika z opublikowanego w 2021 roku raportu Najwyższej Izby Kontroli (NIK) w ostatnich latach obserwuje się spadek przeprowadzonych bilansów zdrowia. W grupie wiekowej od 2. do 19. r.ż, odsetek wykonanych bilansów w stosunku do liczby pacjentów im podlegających 2019 r. wynosił 61,7%. Realizacja bilansów na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego w skontrolowanych przez NIK jednostkach była najwyższa w poszczególnych grupach wiekowych i wynosiła 74,1% (dane na podstawie 24 skontrolowanych jednostek POZ).

[KŚOZ]



Rysunek 2. Realizacja bilansów zdrowia w poszczególnych województwach w 2019 r. (dane na podstawie 24 skontrolowanych jednostek POZ)

Źródło: Raport NIK 2021

Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej stanowi wypadkową dwóch czynników:

- liczby dzieci w wieku 5-7 lat: roczne obowiązkowe przygotowanie przedszkolne dedykowane jest populacji pediatrycznej w wieku 6 lat, natomiast należy mieć na uwadze różnice wynikające z wieku kalendarzowego i rocznikowego (dziecko na etapie rocznego przygotowania przedszkolnego może mieć ukończone 6 lat, jednak rocznikowo 7 lat) oraz możliwość dopuszczenia do bilansu dzieci w wieku 5 i 7 lat, zakłada się jednak, że u jednego uczestnika bilans zostanie wykonany raz (np. w przypadku wykonania w wieku 6 lat nie zostanie wykonany ponownie w wieku 7 lat);
- realizacji badań bilansowych w tej grupie wiekowej, która może się różnić w zależności od regionu kraju, zaangażowania jednostek POZ oraz decyzji rodziców o wykonaniu badania bilansowego.

Uwzględniając powyższe, maksymalna potencjalna liczebność populacji docelowej będzie równa liczebności 6-latków w danym roczniku, czyli ok. 377-353 tys. odpowiednio w latach 2025 i 2026.

4.3. Opis ocenianej technologii medycznej

4.3.1. Opis świadczenia na podstawie KŚOZ

Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej albo świadczenia gwarantowanego

Badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej realizowane jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego z uwzględnieniem badań:

- cholesterol całkowity,
- cholesterol HDL,
- cholesterol LDL,
- triglicerydy,
- cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana)

do rozliczania w populacji w wieku 5-7 lat wraz z sprawozdanym kodem bilansu 5.01.00.0000104

Populacja docelowa

Kryteria włączenia: dzieci w wieku od 5 do 7 lat u których prowadzi się badanie bilansowe na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego.

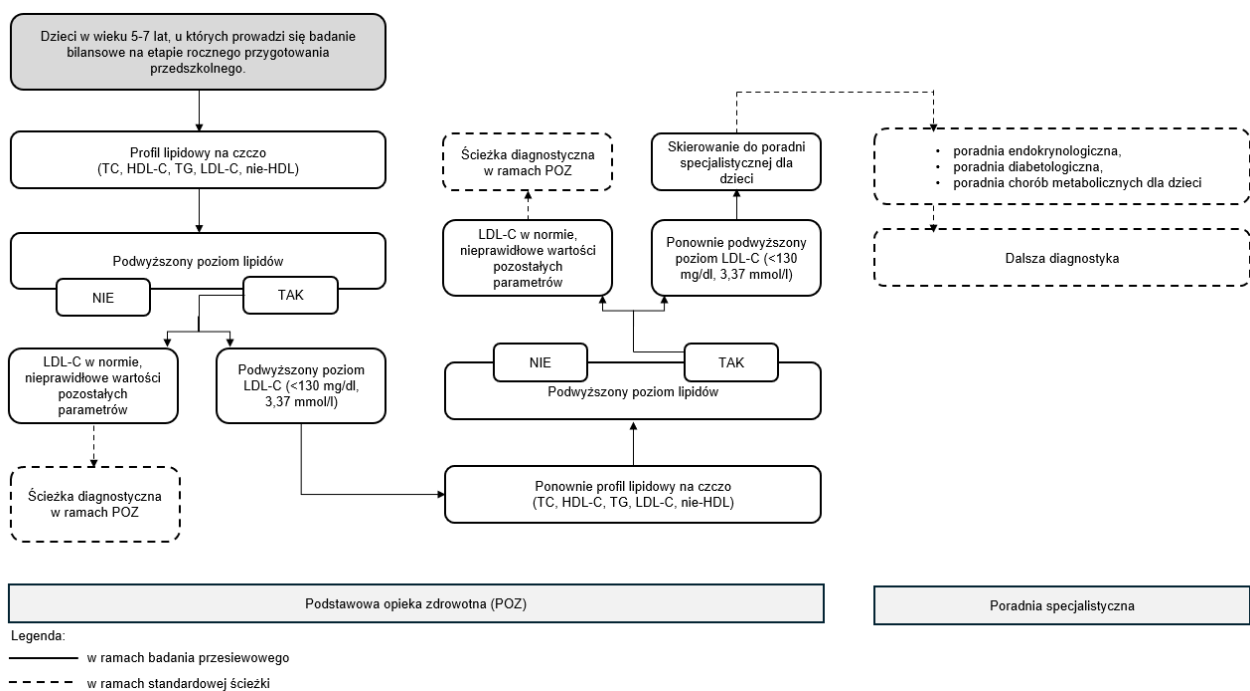
Kryteria wykluczenia: rozpoznana homozygotyczna lub heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (FH)

Opis proponowanego świadczenia opieki zdrowotnej albo świadczenia gwarantowanego

Proponowane rozwiązanie byłoby rozszerzeniem dostępnego obecnie badania bilansowego wykonywanego na etapie obowiązkowego rocznego przygotowania przedszkolnego, będącego świadczeniem gwarantowanym z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej o badanie przesiewowe w kierunku FH. Proponowane badanie przesiewowe opierać się będzie na funkcjonującym już w systemie oznaczeniu parametrów lipidowych (cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol nie-HDL, cholesterol LDL, triglicerydy).

Badanie prowadzone będzie na próbce krwi żyłnej pobranej na czczo. W przypadku wykrycia nieprawidłowości w zakresie poziomu cholesterolu LDL (> 130 mg/dl) konieczne będzie powtórne badanie próbki żyłnej, aby potwierdzić i uśrednić oznaczenia. W przypadku potwierdzenia nieprawidłowości lekarz wykonujący badanie bilansowe kieruje pacjenta do leczenia specjalistycznego w poradni endokrynologicznej, diabetologicznej lub chorób metabolicznych dla dzieci. Dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne odbywa się w ramach standardowej ścieżki, wykorzystując obecnie finansowane świadczenia.

W wyniku badania przesiewowego można spodziewać się także wykrycia innych form dyslipidemii, na przykład zwiększonego stężenia triglicerydów. Zidentyfikowani w ten sposób pacjenci powinni być leczeni w ramach zadań realizowanych z zakresu POZ.



Rysunek 3. Proponowany schemat przebiegu badania przesiewowego w kierunku FH (KŚOZ)

Sposób finansowania

Finansowanie w ramach świadczeń z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej.

Badania przesiewowe w kierunku FH nie są obecnie refundowane. Finansowanie badań bilansowych, w ramach których proponuje się prowadzenie badań przesiewowych w kierunku FH, zawiera się w stawce kapitacyjnej za każdego pacjenta zapisanego do lekarza POZ. Stawka kapitacyjna korygowana jest odpowiednim współczynnikiem w zależności, m.in. od grupy wiekowej w której znajduje się osoba zapisana do lekarza POZ. Wprowadzenie wnioskowanego świadczenia nie powinno wpłynąć na wycenę stawki kapitacyjnej lekarza POZ.

Obecnie obowiązujące schematy bilansów zdrowotnych u dzieci obejmują głównie badania oceniające ogólny stan zdrowia. Badania specjalistyczne i laboratoryjne nie są przeprowadzane rutynowo, przeprowadza się je w razie potrzeby.

Wprowadzenie badania przesiewowego w kierunku FH jako elementu badania bilansowego wymagać będzie przeprowadzenia badania profilu lipidowego (u części pacjentów dwukrotnie), co dodatkowo obciążyłoby budżet lekarza POZ. W związku z potrzebą wykonania dodatkowych badań, proponuje się przeznaczenie specjalnych środków finansowych na realizację badania profilu lipidowego w tej populacji. Jednym z możliwych rozwiązań jest wprowadzenie analogicznego rozwiązania jak w programie „Profilaktyka 40 PLUS”, tj. rozliczenie na podstawie danych o zrealizowanych badaniach diagnostycznych. Proponuje się ustalenie ceny jednostkowej badania diagnostycznego w kierunku FH na poziomie 30 PLN (przyjęto w oparciu o analizę aktualnych cenników szpitalnych badań laboratoryjnych oraz wyceny analogicznego świadczenia w programie pilotażowym „Profilaktyka 40 PLUS”). W dalszej części opracowania wskazano propozycję oszacowanie wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii z perspektywy płatnika publicznego (patrz podrozdział 8.2.1).

Warunki realizacji świadczenia

Warunki realizacji świadczenia analogiczne jak dla aktualnie dostępnego świadczenia gwarantowanego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, obejmującego badania bilansowe w tym badania przesiewowe. Rozszerzenie zakresu badania bilansowego nie wpływa na powyższe.

Aktualne i opcjonalne świadczenia

Rozpoznanie kliniczne hipercholesterolemii rodzinnej ustala się na podstawie m.in. badań laboratoryjnych. W codziennej praktyce lekarskiej rozpoznanie FH powinno się rozważyć u każdego pacjenta ze zwiększonym stężeniem LDL-C przy współistniejącym najczęściej prawidłowym stężeniu cholesterolu HDL i TG. Badanie profilu lipidowego, pomimo iż jest jednym z podstawowych badań profilaktycznych nie jest wykonywane rutynowo zarówno u dzieci jak i u dorosłych.

Obecnie diagnostyka dzieci w kierunku FH przeprowadzana jest głównie po ustaleniu klinicznego rozpoznania FH u najbliższego członka rodziny, potwierdzonego badaniem genetycznym (diagnostyka kaskadowa).

Diagnostyka FH wśród dzieci pozostaje na niedostatecznym poziomie. Pomijając przypadki zidentyfikowane w ramach diagnostyki kaskadowej lub pacjentów, u których podwyższony poziom cholesterolu został stwierdzony przypadkowo w trakcie kontrolnych badań laboratoryjnych z powodu innych przyczyn lub w trakcie np. regionalnych programów zdrowotnych prowadzonych wśród dzieci i młodzieży, zdecydowana większość przypadków pozostaje nierozpoznana aż do momentu wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację

- 1) świadczeniobiorców: polepszenie dostępności do diagnostyki, wzrost liczby pacjentów zdiagnozowanych z FH (zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w populacji dorosłych jako osób blisko spokrewnionych ze zdiagnozowanym pacjentem pediatrycznym), podniesienie świadomości i wiedzy o chorobie, zmniejszenie obciążenia chorobą (obniżenie częstości występowania choroby wieńcowej, zawałów serca, przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych), dodatkowo wykrycie pacjentów z innymi zaburzeniami lipidowymi, często o charakterze nawykowym (poprawa zdrowia w tej grupie pacjentów);
- 2) świadczeniodawców: brak znaczącego wpływu na przebieg wizyty lekarskiej podczas badania bilansowego, zwiększenie częstości wizyt w poradniach POZ ze względu na konieczność konsultacji pacjentów zidentyfikowanych z nieprawidłowościami w wynikach laboratoryjnych, podniesienie jakości działań w zakresie kompetencji POZ, odciążenie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, a w dalszej perspektywie również odciążenie leczenia szpitalnego;
- 3) płatnika: wzrost wydatków płatnika publicznego związku z rozszerzeniem koszyka świadczeń gwarantowanych, korzyści będą płynąć z redukcji wydatków pośrednich i bezpośrednich związanych z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, które zazwyczaj wymagają hospitalizacji.

Oszacowanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych

Przy wycenie oznaczania profilu lipidowego w wysokości 30 PLN za pakiet, przy założeniu, że wszyscy skierowani pacjenci zgłoszą się na przeprowadzenie badania laboratoryjnego, szacowane wydatki płatnika publicznego w zakresie podstawowym wyniosą od 9,3 do 12,7 mln złotych. Uwzględniając współczynnik korygujący (związany z poziomem zgłaszalności, wypłacany świadczeniodawcy kwartalnie w wysokości 1500 PLN za każde 100 osób, które wzięły udział w badaniu bilansowym), wydatki mogą wynieść od 13,7 do 18,6 mln PLN. Koszt wykrycia pojedynczego pacjenta z podejrzeniem FH oszacowano na około 1670 780 PLN. Wydatki na realizację zadań przewidzianych w ramach badania przesiewowego będą spadać w związku ze spadającą dzietnością w Polsce.

Należy zaznaczyć, że oszacowane koszty nie są kosztami inkrementalnymi. Wstępna analiza wpływu na budżet płatnika nie uwzględnia dodatkowych wydatków związanych z postawieniem ostatecznego rozpoznania czy też podjętego leczenia, z drugiej strony w wylczeniach nie ujęto oszczędności związanych z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wynikającą z wczesnej diagnostyki FH tym samym redukcją wydatków ponoszonych na ich leczenie.

Uzasadnienie

Hipercholesterolemia rodzinna stanowi poważne wyzwanie zdrowotne, które często diagnozowane jest zbyt późno, co prowadzi do licznych poważnych powikłań. Do najczęstszych z nich należą wczesny rozwój miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca i powiązanych z nią zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, a nawet przedwczesny zgon. Jest to choroba jednogenowa o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia, przekazywana jest więc z pokolenia na pokolenie.

Liczba osób z FH w Polsce wynosi około 160-200 tys. osób, jednak odsetek osób świadomych choroby jest znikomy (do 5%, dane według globalnego rejestru hipercholesterolemii rodzinnej Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy). Powodem niskiej wykrywalności jest przede wszystkim brak badań przesiewowych oraz niska świadomość społeczna. Wiek pacjenta w momencie diagnozy wynosi w Polsce średnio 41 lat. U osób z FH obserwuje się znacznie zwiększone ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej po 20 r.ż. Szacuje się, że u 50% nieleczonych mężczyzn i 20-30% nieleczonych kobiet z FH rozwinie się śmiertelna choroba wieńcowa serca jeszcze przed 60. rokiem życia.

Diagnozowanie i leczenie dzieci z FH ma znaczenie dla zmniejszenia ryzyka rozwoju zachodzącego wczesnego procesu miażdżycowego, co potwierdzają dane uzyskane w obserwacjach długoterminowych. Wykazano m.in., że wczesne wdrożenie leczenia hipolipemizującego w dzieciństwie prowadzi do zmniejszenia problemów zdrowotnych w dorosłości. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie statynami w wieku od 8 do 18 lat wykazywali istotnie niższą częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych niż ich rodzice w analogicznym wieku (1% vs 26%), nieotrzymujący leków hipolipemizujących w dzieciństwie. Odnotowano istotnie niższą częstość zgonów sercowo naczyniowych wśród dzieci w porównaniu do ich rodziców (odpowiednio 0% vs 7%). Czas obserwacji w przytoczonym badaniu wynosił 20 lat

Zasadność prowadzenia badania przesiewowego w kierunku FH w populacji pediatrycznej znajduje odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej. Optymalny wiek prowadzenia badań przesiewowych różni się pomiędzy poszczególnymi rekomendacjami, jednak wiele organizacji zaleca prowadzenie badań w kierunku FH między 5. a 10. rokiem życia.

Badania przesiewowe w kierunku FH u dzieci zostały uznane przez portal Najlepszych Praktyk Zdrowia Publicznego Komisji Europejskiej jako jedna z najlepszych interwencji z zakresu zdrowia publicznego w zapobieganiu chorobom niezakaźnym. Najskuteczniejszym podejściem wydają się być populacyjne badania przesiewowe prowadzone u dzieci, w połączeniu z odwrotnym kaskadowym badaniem przesiewowych krewnych pierwszego stopnia.

W Europie diagnostyka pediatryczna FH wciąż odbywa się głównie przez badanie dzieci, u których rodziców zdiagnozowano (diagnostyka kaskadowa), jednak coraz częściej testuje się z rozwiązania o szerszym charakterze – powszechne lub selektywne badania przesiewowe (Niemcy, Czechy, Słowacja, Słowenia, Grecja, Estonia, Luksemburg, Austria, Włochy).

4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 2-4.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej hipercholesterolemii rodzinnej, w szczególności u dzieci. Przeszukano następujące źródła:

- European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>,
- American Heart Association (AHA): <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements>,
- Canadian Cardiovascular Society (CCS): <https://ccs.ca/guidelines/>,
- Krajowe Centrum Hipercholesterolemii rodzinnej: <http://hipercholesterolemia.com.pl/Wytyczne>,
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/guidance>,
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int/>,
- Guidelines International Network (GIN): www.g-i-n.net/,
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych. W wyszukiwaniu użyto słów kluczowych: *familial hypercholesterolemia* w połączeniu ze słowami *guidelines, recommendations*.

Odnaleziono sześć dokumentów dotyczących rodzinnej hipercholesterolemii zawierających informacje o diagnostyce oraz badaniach przesiewowych u dzieci (ESC 2022, ESC 2019, AHA 2018, CCS 2018, FEL 2013, Goldberg 2011).

Tabela 3. Wytyczne kliniczne dotyczące hipercholesterolemii rodzinnej

Nazwa dokumentu	Zalecenia
<p>ESC 2022 Europa</p> <p><u>Metodyka:</u> opinie ekspertów Dokument przygotowany na potrzeby prac Komisji Europejskiej</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Europejska Sieć Pacjentów z Hipercholesterolemią Rodziną (FH Europe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zgłoszono konflikt interesów</p>	<p>Rozpoznanie hipercholesterolemii</p> <p>FH rozpoznaje się u dzieci, gdy spełnione jest którekolwiek z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozytywny wynik testu genetycznego na wariant, o którym wiadomo, że powoduje znaczny wzrost cholesterolu, • poziom LDL-C >190 mg/dl (5 mmol/l) w dwóch pomiarach, • pozytywny wywiad rodzinny w kierunku FH towarzyszy poziom LDL-C >160 mg/dl (4 mmol/l) w dwóch pomiarach lub • zidentyfikowana mutacja genetyczna u rodzica, której towarzyszą dwa pomiary LDL-C >130 mg/dl (3,5 mmol/l) <p>Zalecenia</p> <p>W każdym kraju europejskim powinien obowiązywać program wczesnego wykrywania i leczenia hipercholesterolemii, ukierunkowany na identyfikację i leczenie FH u dzieci.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Program powinien być zgodny z najlepszymi praktykami w dziedzinie zdrowia publicznego określonych przez ekspertów Komisji Europejskiej. 2. Powinny istnieć krajowe ośrodki referencyjne leczenia zaburzeń lipidowych, które będą koordynować badania przesiewowe i będą wspierane przez inne ośrodki pediatryczne zajmujące się leczeniem zaburzeń lipidowych. 3. Ośrodki referencyjne powinny opierać się na doświadczeniu Europejskich Sieci Referencyjnych (European Reference Networks) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (European Atherosclerosis Society Lipid Clinics Network). <p>Program badań przesiewowych powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obejmować strategie kaskadowe, uniwersalne i oportunistyczne, - opierać się na badaniach poziomu cholesterolu, badaniu genetycznym lub idealnym rozwiązaniem byłoby połączenie obu tych metod, - zostać zrealizowany zgodnie z przyjętymi zasadami obowiązującymi w danym kraju, np. w placówkach służby zdrowia (w trakcie wizyt szczepiennych), lokalnie, w okresie okołoporodowym.

Nazwa dokumentu	Zalecenia
	<i>Nie przedstawiono siły zaleceń ani jakości dowodów naukowych.</i>
<p>ESC 2019 Europa</p> <p><u>Metodyka:</u> konsensus Europejskiej Grupy Roboczej obejmującej ESC i ESA przyjęty na podstawie danych naukowych</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grupa Robocza przygotowująca wytyczne otrzymała za tę pracę wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EAS, bez finansowego udziału przedsiębiorstw branży medycznej</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów autorów zostały opublikowane na stronie internetowej ESC</p>	<p>Hipercholesterolemia rodzinna u dzieci</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci FH rozpoznaje się na podstawie kryteriów fenotypowych obejmujących zwiększone stężenie LDL-C; • zwiększone stężenie LDL-C i przedwczesną CAD w wywiadzie rodzinnym i/lub dodatni wyniku badań genetycznych. Diagnostyka w dzieciństwie jest najlepszym sposobem na odróżnienie FH od nie-FH na podstawie oceny stężenia LDL-C. <p>Wybrane zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych, a jeśli to możliwe, potwierdzenie rozpoznania za pomocą analizy DNA [<i>siła zalecenia: klasa I, jakość dowodów naukowych: C</i>]. • Po zidentyfikowaniu probanta z FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny [klasa I, poziom dowodów C]. • U dzieci zaleca się rozpocząć badania diagnostyczne w kierunku FH w wieku 5 lat, a w przypadku podejrzenia HoFH – wcześniej [<i>siła zalecenia: klasa I, jakość dowodów naukowych: C</i>]. <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne zaleca się / jest wskazane</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> <i>Poziom C uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
<p>AHA 2018 USA</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny literatury</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Dzieci i młodzież</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci i młodzieży z historią rodzinną wczesnej choroby układu krążenia lub znacznej hipercholesterolemii uzasadnione jest zmierzenie profilu lipoprotein na czczo lub po posiłku już w wieku 2 lat w celu wykrycia FH lub rzadkich postaci hipercholesterolemii [<i>siła zalecenia: IIa, jakość dowodów naukowych: B-NR</i>]. • U dzieci i młodzieży bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub rodzinnej historii wczesnych chorób układu krążenia, może być uzasadnione zmierzenie profilu lipidowego, na czczo lub nie, cholesterolu nie- HDL-C po posiłku raz w wieku od 9 do 11 lat oraz ponownie w wieku od 17 do 21 lat, aby wykryć umiarkowane do ciężkich nieprawidłowości lipidowych [<i>siła zalecenia: IIb, jakość dowodów naukowych: B-NR</i>] • U dzieci i młodzieży, u których stwierdzono umiarkowaną lub ciężką hipercholesterolemię, uzasadnione jest przeprowadzenie badań przesiewowych metodą odwrotnej kaskady u członków rodziny, obejmujących badanie poziomu cholesterolu u krewnych biologicznych pierwszego, drugiego i, jeśli to możliwe, trzeciego stopnia w celu wykrycia rodzinnych postaci hipercholesterolemii [<i>siła zalecenia: IIa, jakość dowodów naukowych: B-NR</i>]. <p><u>Siła zaleceń</u> <i>IIa – umiarkowana, korzyść >> ryzyko</i> <i>IIb – słaba, korzyść ≥ ryzyko</i> <u>Jakość dowodów naukowych</u> <i>B-NR - dowody o umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych lub metaanalizy takich badań</i></p>
<p>CCS 2018 Kanada</p> <p><u>Metodyka:</u> opinie ekspertów na podstawie przeglądu systematyczny literatury</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Badania przesiewowe</p> <p>Zaleca się powszechne badanie przesiewowe poziomu lipidów u kanadyjskich mężczyzn w wieku ≥40 lat oraz kobiet w wieku ≥50 lat, lub wcześniej, jeśli występują inne czynniki ryzyka ASCVD. Istnieją kontrowersje co do tego, czy należy wdrożyć badanie przesiewowe w dzieciństwie (tj. w wieku około 10 lat) w kierunku FH.</p> <p>Wstępne badanie przesiewowe powinno obejmować profil lipidowy na czczo lub nie oraz LDL-C obliczony za pomocą wzoru Friedewalda. Zaleca się kaskadowe badanie przesiewowe w kierunku FH (badanie lipidowe krewnych pierwszego stopnia osób z FH i rozważenie testów genetycznych). Oportunistyczne badania genetyczne młodych osób, u których występuje ostry zespół wieńcowy, okazały się również skuteczne w diagnozowaniu FH.</p> <p>Zalecenia</p>

Nazwa dokumentu	Zalecenia				
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zaleca się wdrożenie protokołów kaskadowych badań przesiewowych (profil lipidowy) na szczeblu lokalnym, prowincjonalnym i krajowym w Kanadzie i udostępnienie ich krewnym pierwszego stopnia pacjentów z FH [siła zalecenia: silne zalecenie, jakość dowodów naukowych: umiarkowana].</p> <p>Sugeruje się, aby w uzasadnionych przypadkach rozważyć przeprowadzenie powszechnych badań przesiewowych poziomu cholesterolu w celu wykrycia FH u dzieci, u których rodzice wykonują badania przesiewowe metodą odwróconej kaskady [siła zalecenia: słabe zalecenie, jakość dowodów naukowych: umiarkowana].</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p>CCS używa silnych lub słabych jako kwalifikatorów siły rekomendacji. Istnieją 4 czynniki, które należy wziąć pod uwagę podczas określania siły rekomendacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jakość dowodów: im wyższa jakość dowodów, tym większe prawdopodobieństwo, że wskazana zostanie silna rekomendacja 2. Różnica między pożądanymi i niepożądanymi efektami: im większa różnica między pożądanymi i niepożądanymi efektami, tym większe prawdopodobieństwo, że wskazana zostanie silna rekomendacja 3. Wartości i preferencje: im większa zmienność lub niepewność wartości i preferencji, tym większe prawdopodobieństwo, że wskazana zostanie słaba rekomendacja 4. Koszt: im wyższy koszt, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że wskazana zostanie silna rekomendacja <p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <p>Oceniana na podstawie GRADE</p> <p>Umiarkowana jakość dowodów: dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie</p>				
<p>Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych 2013 Polska</p> <p><u>Metodyka:</u> opinie eksperckie</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zgłoszono</p>	<p>Zasady przeprowadzania badania gospodarki lipidowej u dzieci i młodzieży</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 9-11 lat stanowi najlepszy okres do badań gospodarki lipidowej. Jeśli w 9-11 r.ż. stężenia lipidów są prawidłowe, badanie należy powtórzyć ok. 18 r.ż., gdyż wyniki lipidogramu uzyskane w tym wieku pozwalają najlepiej przewidzieć wartości lipidów w kolejnych dwóch dekadach życia. • Lekarze podstawowej opieki medycznej powinni być odpowiedzialni za przeprowadzenie badań przesiewowych (skrining uniwersalny) w kierunku zaburzeń lipidowych i ewentualne skierowanie pacjentów do poradni specjalistycznych zajmujących się zaburzeniami gospodarki lipidowej w celu dalszej ich diagnostyki i leczenia. <p>Zasady przeprowadzania badania gospodarki lipidowej u dzieci z obciążeniem rodzinnym</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci rodziców z rozpoznaną FH pierwsze oznaczenie lipidogramu należy przeprowadzić już między 2 a 11 r.ż. Badanie lipidogramu u dziecka powinno być wykonane w osoczu lub surowicy krwi żyłnej pobranej na czczo, tj. co najmniej 9-12 h od ostatniego posiłku. Lipidogram powinien być wykonany 2-krotnie w odstępie 2-3 tygodni w celu wyliczenia wartości średniej. Jest to konieczne również ze względu na znaczne różnice w oznaczeniach wynikające zarówno z przyczyn biologicznych, jak i procedur laboratoryjnych. Profilu lipidowego nie powinno się badać wcześniej niż po 3 miesiącach od przebycia ostrej choroby infekcyjnej. Badanie polega na oznaczeniu w osoczu krwi żyłnej: TC, triglicerydów i cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C) oraz wyliczeniu LDL-C i cholesterolu nie-HDL. <p>Kryteria rozpoznania FH u dzieci i młodzieży</p> <p>Według wytycznych Amerykańskiej Akademii Pediatrii zaleca się ukierunkowane przesiewowe oznaczenia lipidów na czczo u:</p> <ul style="list-style-type: none"> – dzieci > 2 rż. rodziców z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną; – dzieci > 2 rż. z trudnym do ustalenia wywiadem rodzinnym, u których stwierdzono inne czynniki ryzyka, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> – nadwaga - wskaźnik masy ciała > 85 centyla (w Polsce > 90 centyla), – otyłość - wskaźnik masy ciała > 95 centyla (w Polsce > 97 centyla), – wysokie optymalne (ciśnienie skurczowe i/lub rozkurczowe w 3 pomiarach ≥ 90 centyla, ale < 95 centyla dla wieku, wzrostu i płci), – nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe i/lub rozkurczowe w 3 pomiarach ≥ 95 centyla dla wieku, wzrostu i płci), – cukrzyca, – mała aktywność fizyczna (< 60 min dziennie). <p>Dla polskiej populacji pediatrycznej w wykrywaniu FH najbardziej użyteczny jest schemat zaproponowany przez specjalistów z Wielkiej Brytanii (The Simon Broome Register Group) przedstawiony poniżej, gdyż jako jedyny w kryteriach rozpoznania FH nie zawiera objawów klinicznych u probanta, które w postaci heterozygotycznej nie są obserwowane u dzieci.</p> <p>Tabela 4 Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej wg Simon Broome Register Group</p> <table border="1" data-bbox="395 1868 1410 2029"> <thead> <tr> <th>Kryterium</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Stężenie cholesterolu całkowitego > 260 mg/dl (6,72 mmol/l) (u osób < 16. rż.), > 290 mg/dl (7,50 mmol/l) (u osób > 16. rż.) lub Stężenie cholesterolu frakcji LDL > 155 mg/dl (4,01 mmol/l) (u osób < 16. rż.), > 190 mg/dl (4,91 mmol/l) (u osób > 16. rż.)</td> </tr> </tbody> </table>	Kryterium	Opis	A	Stężenie cholesterolu całkowitego > 260 mg/dl (6,72 mmol/l) (u osób < 16. rż.), > 290 mg/dl (7,50 mmol/l) (u osób > 16. rż.) lub Stężenie cholesterolu frakcji LDL > 155 mg/dl (4,01 mmol/l) (u osób < 16. rż.), > 190 mg/dl (4,91 mmol/l) (u osób > 16. rż.)
Kryterium	Opis				
A	Stężenie cholesterolu całkowitego > 260 mg/dl (6,72 mmol/l) (u osób < 16. rż.), > 290 mg/dl (7,50 mmol/l) (u osób > 16. rż.) lub Stężenie cholesterolu frakcji LDL > 155 mg/dl (4,01 mmol/l) (u osób < 16. rż.), > 190 mg/dl (4,91 mmol/l) (u osób > 16. rż.)				

Nazwa dokumentu	Zalecenia																																						
	B	Żółtaki u probanta lub krewnego I stopnia																																					
	C	Obecność mutacji genu LDLR lub APO-B																																					
	D	Zawał serca u krewnych I stopnia przed 60. rż. lub krewnych II stopnia przed 50. rż.																																					
	E	Stężenie cholesterolu całkowitego > 290 mg/dl (7,5 mmol/l) u krewnego I lub II stopnia																																					
	Rozpoznanie FH																																						
	Pewne	Kryteria A i B lub C																																					
	Prawdopodobne	Kryteria A i D lub A i E																																					
	<p>Zawsze w przypadkach wątpliwych wyników, jeśli tylko pozwalają na to środki finansowe, zaleca się potwierdzenie diagnozy FH metodami genetycznymi. Polega to na stwierdzeniu mutacji w genie LDLR, APO-B, lub PCSK9 w badaniu molekularnym. Mimo zwiększenia dostępności diagnostyki molekularnej w FH współczynnik wykrywalności mutacji genów wynosi 30–80%. Negatywny wynik badania genetycznego nie wyklucza rozpoznania FH.</p>																																						
	<p>Screening kaskadowy W rodzinach pacjentów ze zdiagnozowaną FH National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) oraz NLA Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia zalecają tzw. skryning kaskadowy. Jest to pomiar stężenia LDL-C i/lub badania molekularne (jeżeli zidentyfikowano mutację u probanta) u członków rodzin pacjentów z rozpoznaną FH. Dotyczy to krewnych I stopnia, a jeżeli to możliwe także II stopnia. Metoda ta umożliwia wykrycie nowych przypadków w populacji najwyższego ryzyka występowania FH. Oznaczenie stężenia lipidów w surowicy krwi u dzieci z rodzin obciążonych FH zaleca się nawet bezpośrednio po urodzeniu, ale zawsze przed 10 rż.</p>																																						
	<p>Wartości graniczne dla stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu Według zaleceń z Raportu Programu Edukacji Cholesterolowej u Dzieci (NCEP, National Education Cholesterol Program – Expert Panel on Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents) za graniczne stężenia TC uznaje się wartości ≥ 170 mg/dl (4,4 mmol/l), a za nieprawidłowe ≥ 200 mg/dl (5,17 mmol/l). Dla LDL-C wartości te wynoszą odpowiednio ≥ 110 mg/dl (2,84 mmol/l) i ≥ 130 mg/dl (3,36 mmol/l). Dzieci ze stężeniem TC ≥ 240 mg/dl (6,21 mmol/l) i LDL-C ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) należą do grupy zwiększonego ryzyka wykrycia u nich HeFH.</p>																																						
	<p>Tabela 5 Wartości pożądane, graniczne i wysokie dla lipoprotein przyjęte dla dzieci i nastolatków wg NCEP</p>																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Stężenie akceptowane</th> <th>Stężenie graniczne</th> <th>Stężenie wysokie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cholesterol całkowity [mg/dl, mmol/l]</td> <td>< 170/4,4</td> <td>170–199/4,4–5,15</td> <td>$\geq 200/5,17$</td> </tr> <tr> <td>Cholesterol frakcji LDL [mg/dl, mmol/l]</td> <td>< 110/2,84</td> <td>110–129/2,84–3,34</td> <td>$\geq 130/3,36$</td> </tr> <tr> <td>Cholesterol nie-HDL [mg/dl, mmol/l]</td> <td>< 123/3,18</td> <td>123–143/3,18–3,7</td> <td>$\geq 144/3,72$</td> </tr> <tr> <td>Apo-B [mg/dl]</td> <td>< 90</td> <td>90–109</td> <td>≥ 110</td> </tr> <tr> <td>Triglicerydy [mg/dl, mmol/l]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0–9 rż.</td> <td>< 75/0,85</td> <td>75–99/0,85–1,12</td> <td>$\geq 100/1,13$</td> </tr> <tr> <td>10–19 rż.</td> <td>< 90/1,02</td> <td>90–129/1,02–1,46</td> <td>$\geq 130/1,47$</td> </tr> <tr> <td>Cholesterol frakcji HDL [mg/dl, mmol/l]</td> <td>> 45/1,16</td> <td>35–45/0,91–1,16</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Kategoria	Stężenie akceptowane	Stężenie graniczne	Stężenie wysokie	Cholesterol całkowity [mg/dl, mmol/l]	< 170/4,4	170–199/4,4–5,15	$\geq 200/5,17$	Cholesterol frakcji LDL [mg/dl, mmol/l]	< 110/2,84	110–129/2,84–3,34	$\geq 130/3,36$	Cholesterol nie-HDL [mg/dl, mmol/l]	< 123/3,18	123–143/3,18–3,7	$\geq 144/3,72$	Apo-B [mg/dl]	< 90	90–109	≥ 110	Triglicerydy [mg/dl, mmol/l]				0–9 rż.	< 75/0,85	75–99/0,85–1,12	$\geq 100/1,13$	10–19 rż.	< 90/1,02	90–129/1,02–1,46	$\geq 130/1,47$	Cholesterol frakcji HDL [mg/dl, mmol/l]	> 45/1,16	35–45/0,91–1,16	
Kategoria	Stężenie akceptowane	Stężenie graniczne	Stężenie wysokie																																				
Cholesterol całkowity [mg/dl, mmol/l]	< 170/4,4	170–199/4,4–5,15	$\geq 200/5,17$																																				
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl, mmol/l]	< 110/2,84	110–129/2,84–3,34	$\geq 130/3,36$																																				
Cholesterol nie-HDL [mg/dl, mmol/l]	< 123/3,18	123–143/3,18–3,7	$\geq 144/3,72$																																				
Apo-B [mg/dl]	< 90	90–109	≥ 110																																				
Triglicerydy [mg/dl, mmol/l]																																							
0–9 rż.	< 75/0,85	75–99/0,85–1,12	$\geq 100/1,13$																																				
10–19 rż.	< 90/1,02	90–129/1,02–1,46	$\geq 130/1,47$																																				
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl, mmol/l]	> 45/1,16	35–45/0,91–1,16																																					
	<p><i>Wartości stężeń lipidów i lipoprotein w osoczu wg ekspertów NCEP</i> <i>Punkty odjęcia dla wartości wysokich i niskich odpowiadają odpowiednio wartościom 95. i 75. centyla</i> <i>Nie przedstawiono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</i></p>																																						
<p>Goldberg 2011 USA</p> <p><u>Metodyka:</u> opinie eksperckie na podstawie literatury</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> dofinansowanie grantowe od firm: Abbott Laboratories, Aegerion Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Genzyme, Kaneka Pharma America LLC i Merck & Co.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono potencjalne konflikty</p>	<p>Badania przesiewowe w kierunku FH</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecane jest uniwersalne badanie przesiewowe w kierunku podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi. FH należy podejrzewać, gdy nieleczone stężenie cholesterolu LDL na czczo lub cholesterolu nie-HDL wynosi lub przekracza następujące wartości: <ul style="list-style-type: none"> dorośli (≥ 20 lat): cholesterol LDL ≥ 190 mg/dl lub cholesterol nie-HDL ≥ 220 mg/dl; Dzieci, młodzież i młodzi dorośli (<20 lat): cholesterol LDL ≥ 160 mg/dl lub cholesterol nie-HDL ≥ 190 mg/dl. W przypadku wszystkich osób z tymi poziomami należy zebrać wywiad rodzinny dotyczący wysokiego stężenia cholesterolu i chorób serca u krewnych pierwszego stopnia. Prawdopodobieństwo wystąpienia FH jest wyższe u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipercholesterolemii lub przedwczesnej CHD (początek u mężczyzn przed ukończeniem 55. roku życia, a u kobiet przed ukończeniem 65. roku życia). Badania przesiewowe cholesterolu należy rozważyć w wieku 2 lat u dzieci z historią rodzinną przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej lub podwyższonym poziomem cholesterolu. Wszystkie osoby powinny zostać przebadane do 20. roku życia. Chociaż nie występują u wielu osób z FH, następujące wyniki badań fizycznych powinny skłonić lekarza do silnego podejrzenia FH i wykonania niezbędnych pomiarów lipidów, jeśli nie są już dostępne: <ul style="list-style-type: none"> kępkę żółte ścięgien w każdym wieku (najczęściej w ścięgnie Achillesa i ścięgnach prostowników palców, ale mogą również występować w ścięgnach rzepki i mięśnia trójgłowego); obwódka starcza (łac. arcus corneae) u pacjenta poniżej 45. roku życia; kępkę żółte guzowate lub ksantelazy u pacjenta poniżej 20. do 25. roku życia. 																																						

Nazwa dokumentu	Zalecenia
interesów autorów dokumentu.	<ul style="list-style-type: none"> • Przy poziomach cholesterolu LDL wymienionych poniżej prawdopodobieństwo FH wynosi około 80% w kontekście badań przesiewowych populacji ogólnej. Te poziomy cholesterolu LDL powinny skłonić lekarza do poważnego rozważenia diagnozy FH i uzyskania dalszych informacji o rodzinie: <ul style="list-style-type: none"> - cholesterol \geq LDL 250 mg/dl u pacjenta w wieku 30 lat lub starszych; - cholesterol \geq LDL 220 mg/dl u pacjentów w wieku od 20 do 29 lat; - cholesterol \geq LDL 190 mg/dl u pacjentów poniżej 20 roku życia. <p>Badania przesiewowe w pediatrii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się powszechne badania przesiewowe w wieku od 9 do 11 lat z profilem lipidowym na czczo lub pomiarem cholesterolu nie-HDL na czczo w celu identyfikacji wszystkich dzieci z FH. Ten wiek identyfikuje osoby z potencjalnym początkiem zaawansowanej miażdżycy i zapewnia najlepsze rozróżnienie między osobami z dziedzicznymi dyslipidemiami i bez nich, unikając czynników zakłócających spowodowanych zmianami w poziomach lipidów związanymi z dojrzewaniem. • Jeśli wykryje się stężenie cholesterolu nie-HDL na czczo wynoszące ≥ 145 mg/dl, należy wykonać profil lipidowy na czczo. • Badania przesiewowe należy wykonać wcześniej (w wieku ≥ 2 lat) w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku hipercholesterolemii lub przedwczesnej CHD lub obecności innych głównych czynników ryzyka CHD. • Rozpoznanie FH u osoby z innymi głównymi czynnikami ryzyka CHD ma kluczowe znaczenie dla stratyfikacji ryzyka. • Należy przeprowadzić ocenę (wywiad, badanie fizykalne, wybrane badania laboratoryjne) możliwych wtórnych przyczyn dyslipidemii. Przyczyny wtórne obejmują niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy i choroby wątroby. <p><i>Nie przedstawiono siły zaleceń ani poziomu jakości dowodów naukowych.</i></p>

Podsumowanie

Do opracowania włączono sześćwytocznych praktyki klinicznej, w których zawarto informacje o zastosowaniu badań przesiewowych dotyczących wczesnego wykrywania hipercholesterolemii rodzinnej.

Na podstawie odnalezionych informacji w dokumentach (ESC 2022, ESC 2019, AHA 2018, CCS 2018, FEL 2013, Goldberg 2011) zaleca się wprowadzanie programów badań przesiewowych w celu wczesnego wykrywania hipercholesterolemii rodzinnej (FH) u dzieci. Badania przesiewowe powinny obejmować oznaczanie profilu lipidowego, według niektórych dokumentów na czczo. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni odpowiadać za przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku zaburzeń lipidowych oraz w razie potrzeby, kierować pacjentów do specjalistycznych poradni lipidowych na dalszą diagnostykę i leczenie.

Program wczesnego wykrywania i leczenia hipercholesterolemii powinien:

- obowiązywać w każdym kraju europejskim, ukierunkowany na identyfikację i leczenie FH u dzieci (ESC 2022).
- obejmować strategię kaskadową, uniwersalną i oportunistyczną, opierać się na badaniach poziomu cholesterolu, badaniu genetycznym lub być połączeniem obu metod (ESC 2022).
- być realizowany zgodnie z przyjętymi zasadami obowiązującymi w danym kraju, np. w placówkach służby zdrowia (w trakcie wizyt szczepiennych), lokalnie, w okresie okołoporodowym (ESC 2022).

Wiek dziecka, w którym należy przeprowadzać badania przesiewowe:

- optymalnym wiekiem do rozpoczęcia badań diagnostycznych w kierunku FH u dzieci jest 5. r.ż. (ESC 2019), a w przypadku podejrzenia HoFH – wcześniej (ESC 2019).
- badania przesiewowe u dzieci bez wywiadu obciążającego sugerowane są między 9. a 11. r.ż. oraz ponowne powtórzenie pomiaru między 17. a 21. r.ż. W przypadku dzieci rodziców z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną lub czynnikami obciążającymi, uzasadnione jest zmierzenie profilu lipoprotein w wieku 2 lat w celu wykrycia FH lub rzadkich postaci hipercholesterolemii (AHA 2018, FEL 2013).

Zalecenie dotyczące badań kaskadowych:

- wszystkie odnalezione wytyczne, w tym ESC 2019, AHA 2018 oraz CCS 2018, zalecają kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny pacjentów z FH, co obejmuje badanie poziomu lipidów oraz testy genetyczne u krewnych pierwszego stopnia. To podejście pozwala na identyfikację nowych przypadków FH w rodzinach o podwyższonym ryzyku występowania tej choroby.

4.5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do Konsultant Krajowej w dziedzinie medycyny rodzinnej – prof. dr hab. n. med. A. Mastalerz-Migas. Do dnia przekazania raportu analitycznego nie otrzymano opinii.

Ze względu na przygotowanie KŚOZ przez Konsultantów Krajowych w dziedzinach: pediatrii metabolicznej, pediatrii, endokrynologii i diabetologii dziecięcej, w której Konsultanci ci wnioskowali o zakwalifikowanie przedmiotowego świadczenia, odstąpiono od formalnego zasięgnięcia opinii w trybie art. 31c ust. 3. pkt 1.

4.6. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem

Zasadność zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej nie była dotąd przedmiotem oceny Agencji.

4.7. Technologie alternatywne

Badania w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej mogą być wykonywane w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, są to:

- 1) cholesterol całkowity,
- 2) cholesterol HDL,
- 3) cholesterol LDL,
- 4) triglicerydy,
- 5) cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana).

Powyżej wskazane diagnostyczne badania hematologiczne aktualnie finansowane są ze środków publicznych na podstawie *rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, Załącznika Nr 1, Część IV*), przy czym nie stanowią badań przesiewowych, jako element bilansu zdrowia w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Metodyka

Celem odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej w populacji pediatrycznej w wieku 5-7 lat przeprowadzono przegląd systematyczny literatury.

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.10.2024 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i Cochrane. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku do niniejszego raportu. Selekcja publikacji została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków, a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia i wykluczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	<ul style="list-style-type: none"> Populacja ogólna pediatryczna – dzieci w wieku 5-7 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej, zawierające oznaczenie profilu lipidowego (lub LDL-C) z krwi 	<ul style="list-style-type: none"> Interwencja inna niż określona w kryterium włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń 	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń 	
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu zostaną włączone dowody o najwyższym poziomie wiarygodności - badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami). Gdyby nie odnaleziono badań wtórnych, włączone zostaną badania pierwotne, w pierwszej kolejności randomizowane badania kontrolowane, następnie badania z grupą kontrolną bez randomizacji. Gdyby nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, włączone zostaną badania pierwotne jednoramienne (prospektywne lub retrospektywne). 	Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> jeden autor wyszukiwanie tylko w jednej bazie danych artykuły poglądowe Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> analizy post-hoc, badania opisowe typu opis przypadku, opis serii przypadków, badania na zwierzętach.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe, Publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w innych językach, Abstrakty/postery konferencyjne.

5.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Do analizy włączono dwa badania pierwotne, opisane w trzech publikacjach (Kordonouri 2023; Thajer 2022, Kreissl 2019).

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz opis analizowanych punktów końcowych i ich interpretację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kordonouri 2023</p> <p>NCT02750527, H-Fr1dolin-01</p> <p><u>Cel:</u> ocena wykonalności badania przesiewowego w kierunku FH poprzez pomiar stężenia LDL-C u dzieci w wieku przedszkolnym</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne, jednoramienne, obserwacyjne wielośrodkowe</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Randomizacja:</u> brak</p> <p><u>Okres i miejsce badań:</u> listopad 2016 – marzec 2021 Dolna Saksonia, Niemcy</p> <p><u>Interwencja:</u> Pomiar LDL-C z krwi włośniczkowej (wykonane przez pediatrów POZ). Dodatkowo rodziny poproszono o wypełnienie jednostronicowego kwestionariusza (podstawowe dane, wywiad i historia rodzinna w kierunku chorób układu krążeniowo-oddechowego). Na podstawie wyników możliwe pobranie drugiej próbki krwi</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie Fr1dolin zostało wsparte grantem Juvenile Diabetes Research Foundation (2-SRA-2016-243-Q-R), Liona M. i Harry B. Helmsley Charitable Trust oraz Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, a także stowarzyszeniami non-profit „Freunde AUF DER BULT e.V.” i „Kind und Diabetes e.V.”</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zgłoszono</p>	<p><u>Populacja:</u> dzieci w wieku od 2 do 6 lat</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wszystkie dzieci w wieku od 2 do 6 lat mieszkające w Dolnej Saksonii w Niemczech w trakcie obowiązkowych badań kontrolnych oraz dobrowolnych wizyt w gabinecie pediatry.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie wskazano</p> <p><u>Charakterystyka uczestników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • N = 15 009 dzieci* • Płeć: 7 828 chłopcy (52,2%) • Wiek: mediana 3,9 lat [IQR 3,0-5,1] • Waga: 16,5 kg [IQR 14,2-19,2] • Wzrost 102 cm [IQR 95,0-110,3] • BMI 15,8 kg/m² [IQR 14,9-16,9] <p><u>Okres obserwacji:</u> brak informacji</p> <p>* w 493 przypadkach (3,4%) nie można było wykonać pomiaru LDL-C ze względu na zbyt małą objętość próbki, w 3 przypadkach (0,02%) ze względu na hemolizę próbki.</p>	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza LDL-C w różnych podgrupach, • analiza historii i wywiadu rodzinnego. <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni pomiar poziomu LDL-C u dzieci w wieku 2-6 lat podczas obowiązkowych rutynowych badań kontrolnych, jak również podczas dobrowolnych wizyt w gabinecie pediatry, jest wykonalny i dostarcza wiarygodnych informacji, które mogą być wykorzystane w strategii badań przesiewowych FH w populacji ogólnej. • Ponieważ duża część dzieci bez odpowiedniej historii rodzinnej jest również dotknięta tą chorobą, badania przesiewowe powinny być definitywnie oferowane całej populacji, aby zmaksymalizować ich potencjał w zakresie ogólnego stanu zdrowia. <p><u>Ograniczenia:</u> Dotyczące metodyki: brak grupy kontrolnej. Dotyczące oznaczania LDL-C: Pojedynczy pomiar wysokiego poziomu LDL-C nie pozwala na rozpoznanie FH. Po pozytywnym badaniu przesiewowym LDL-C należy przeprowadzić rozszerzoną analizę profilu lipidowego, a także badania genetyczne.</p>

Badanie i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Thajer 2022, Kreissl 2019*</p> <p><u>Cel:</u> ocena realizacji selektywnego badania przesiewowego w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci rozpoczynających naukę szkolną</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> jednoramienne, badanie wielośrodkowe, prospektywne</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Randomizacja:</u> brak</p> <p><u>Okres i miejsce badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> od stycznia do maja 2017 (Kreissl 2019), Wiedeń od stycznia 2017 do maja 2022 (Thajer 2020), Wiedeń <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusz wypełniany przez lekarza Kwestionariusz wypełniany przez rodziców Badanie profilu lipidowego(TC, HDL,TG, nie-HDL-C,LDL-C) u dzieci Badania genetyczne u dzieci <p><u>Źródła finansowania:</u> Sanofi-Aventis GmbH, Amgen GmbH, AOP Orphan Pharmaceuticals AG i Meda Pharma GmbH oraz częściowo sfinansowane przez CHEOPS</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zgłoszono</p> <p>*Obie publikacje dotyczą programu badań przesiewowych przeprowadzonych w Wiedniu.</p>	<p><u>Populacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kwestionariusze były wypełniane przez rodziny jako część badań wstępnych przed przyjęciem do szkoły podstawowej. Kryteria włączenia do dalszych badań spełniło: <ul style="list-style-type: none"> - 512 dzieci (Thajer 2022) - 229 dzieci (Kreissl 2019). Badanie pełnego profilu lipidowego wykonano u: <ul style="list-style-type: none"> - 344 dzieci (Thajer 2022) - 133 dzieci (Kreissl 2019). <p><u>Kryteria włączenia:</u> udzielenie odpowiedzi „tak” na przynajmniej jedno z pytań w kwestionariuszu lub nieudzielenie odpowiedzi na co najmniej jedno pytanie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie wskazano</p> <p><u>Charakterystyka uczestników:</u></p> <p><u>Badanie Thajer 2022</u></p> <ul style="list-style-type: none"> N = 344 Wiek: 5-8 r.ż. Płeć: 178 chłopców (52%) BMI (kg/m²): 16 (zakres 11-31) <p><u>Badanie Kreissl 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> N=133 Wiek: 6 (5-7) r.ż. Płeć: 73 chłopców (55%) Waga (kg): 22 (14-49) <p><u>Okres obserwacji:</u> brak informacji</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza wyników badania profilu lipidowego (TC, HDL, TG, nie-HDL-C,LDL-C) u dzieci w selektywnym badaniu przesiewowym (Thajer 2022) Ocena efektywności selektywnego badania przesiewowego (czułość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna) (Kreissl 2019) <p>Odstąpiono od analizy wyników badań genetycznych.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Selektywne badania przesiewowe we wczesnym dzieciństwie, przeprowadzane podczas rekrutacji do szkoły mogą być odpowiednią strategią wykrywania rodzinnej hipercholesterolemii.</p> <p><u>Ograniczenia:</u></p> <p>Według autorów badania największym ograniczeniem była mała ilość lekarzy szkolnych oraz wybuch pandemii COVID-19 w trakcie przeprowadzania badania.</p>

Charakterystyka punktów końcowych została przedstawiona w poniższej tabeli opracowanej na podstawie włączonych do analizy publikacji.

Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych zastosowanych w publikacjach

Nazwa	Skala	
	Opis	Badanie
Stężenie LDL-C	Wyniki dotyczące stężeń LCL-C w analizowanej populacji, przedstawione ogółem oraz w podgrupach. Wyrażone jako mediana [IQR] w jednostce mg/dl.	Kordonouri 2023
Analiza wyników badania profilu lipidowego	Wyniki dotyczące stężeń TC, TG, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C. Wyrażone jako mediana [IQR] w jednostce mg/dl.	Thajer 2022
Efektywność selektywnego badania przesiewowego	Wyniki dotyczące czułości, swoistości, dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej selektywnego badania przesiewowego. Wyniki wyrażone w procentach.	Kreissl 2019

5.3. Ocena jakości włączonych dowodów naukowych

Ocenę jakości badań wykonano na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT.

- Kordonouri 2023 – IID Badanie jednoramienne,
- Thajer 2022, Kreissl 2019 – IID Badanie jednoramienne.

5.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Szczegółowe wyniki badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej w populacji pediatrycznej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Wyniki badania Kordonouri 2023

Badanie Kordonouri 2023				
Uniwersalne badania przesiewowe - oznaczenie LDL-C u dzieci 2 – 6 lat				
Punkt końcowy	Liczba uczestników	Wartość	IQR	Istotność statystyczna p
Wyniki dotyczące obciążenia w historii rodzinnej				
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku hiperlipidemii (osoby) (n%)	14 360	5 869 (40,9%)	-	b.d.
Podwyższone stężenie cholesterolu u co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia wśród uczestników z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hiperlipidemii (osoby) (n%)	5 869	1 762 (12,0%)	-	b.d.
Przedwczesny CVE w historii rodzinnej (osoby) (n%)	14 340	4 342 (30,3%)	-	b.d.
Stężenie LDL-C				
W całej kohorcie (mediana, mg/dl)	14 513	93	79-109	b.d.
U chłopców (mediana, mg/dl)	7 828	96	82-112	< 0,0001
U dziewczynek (mediana, mg/dl)	7 181	91	77-106	
U dzieci z wagą w normie (mediana, mg/dl)	13 108	93	79-109	< 0,001
U dzieci z nadwagą (BMI > 90 centyla) (mediana, mg/dl)	1 146	94	80-109	
U dzieci otyłych (BMI > 97 centyla) (mediana, mg/dl)	755	96	83-113	
U dzieci z pozytywną historią hiperlipidemii w rodzinie (mediana, mg/dl)	5 869	95	81-111	< 0,001
U dzieci bez historii hiperlipidemii w rodzinie (mediana, mg/dl)	9 140	92	78-107	
U dzieci z pozytywną historią przedwczesnego CVE w rodzinie (mediana, mg/dl)	4 342	94	80-110	0,02
U dzieci bez historii przedwczesnego CVE w rodzinie (mediana, mg/dl)	10 667	93	79-109	
Wyniki uczestników z LDL-C >135 mg/dl				
Stężenie LDL-C > 135 mg/dl (3,5 mmol/L, 96 percentyli) (osoby) (n, %)	14 513	711 (5%)	-	b.d.
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku hiperlipidemii (%)	711	tak = 53,2% nie = 40,3%	-	< 0,001
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnego CVE (%)	711	tak = 34,7% nie = 30,2%	-	= 0,016
Wyniki uczestników z LDL-C >160 mg/dl				
Stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/L, 99 percentyli) (osoby) (n%)	14 513	142 (1%)	-	b.d.
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku hiperlipidemii (%)	142	tak = 45,3% nie = 40,7%	-	< 0,001
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku CVE (%)	142	tak = 38,1% nie = 30,4%	-	0,054

Skróty: CVE (ang. cardiovascular event, zdarzenie sercowo-naczyniowe), LDL-C (ang. low-density lipoprotein cholesterol, frakcja cholesterolu lipoprotein o małej gęstości)

Tabela 10 Wyniki badania Thajer 2022 i Kreissl 2019

Badanie Thajer 2022				
Selektywne badania przesiewowe przeprowadzone w latach 2017-2022 - oznaczenie profilu lipidowego u dzieci 5-8 lat				
Punkt końcowy	Liczba uczestników	Wartość	IQR	Istotność statystyczna p
Analiza wyników profilu lipidowego na podstawie szczegółowych wyników lipidogramu				
Stężenie TC (mediana, mg/dl)	344	159	99-313	b.d.
Stężenie TG (mediana, mg/dl)	344	114	44-510	b.d.
Stężenie HDL-C (mediana, mg/dl)	344	58	22-101	b.d.
Stężenie LDL-C (mediana, mg/dl)	344	76	14-216	b.d.
Stężenie nie-HDL-C (mediana, mg/dl)	344	100	47-235	b.d.
Wyniki strategii selektywnego badania przesiewowego				

Badanie Thajer 2022				
Selektywne badania przesiewowe przeprowadzone w latach 2017-2022 - oznaczanie profilu lipidowego u dzieci 5-8 lat				
Punkt końcowy	Liczba uczestników	Wartość	IQR	Istotność statystyczna p
Analiza wyników profilu lipidowego na podstawie szczegółowych wyników lipidogramu				
Wysokie stężenie lipidów LDL-C ≥ 160 mg/dl oraz nie-HDL-C ≥ 190 mg/dl (osoby) (n, %)	344	7 (2%)	-	b.d.
Graniczne stężenie LDL-C ≥ 130 mg/dl oraz nie-HDL-C ≥ 160 mg/dl (osoby) (n, %)	344	13 (4%)	-	b.d.
Badanie Kreissl 2019				
Selektywne badania przesiewowe przeprowadzone w 2017 r. - oznaczanie profilu lipidowego u dzieci 5-7 lat				
Ocena efektywności selektywnego badania przesiewowego w kierunku FH				
Czułość selektywnego badania przesiewowego w kierunku FH (%)	133	60	-	b.d.
Swoistość selektywnego badania przesiewowego w kierunku FH (%)	133	97	-	b.d.
Dodatnia wartość predykcyjna badania przesiewowego PPV (%)	133	6,55	-	b.d.
Ujemna wartość predykcyjna badania przesiewowego NPV (%)	133	99,84	-	b.d.

Skróty: TC (ang. total cholesterol, cholesterol całkowity), TG (ang. triglycerides, trójglicerydy, HDL-C- (ang. High-Density Lipoprotein Cholesterol, frakcja cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości), LDL-C (ang. low-density lipoprotein cholesterol, frakcja cholesterolu lipoprotein o małej gęstości), nie-HDL-C (ang. non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, wartość matematyczna oznaczająca różnicę pomiędzy cholesterolem całkowitym i cholesterolem HDL), FH (ang. familial hypercholesterolemia, rodzinna hipercholesterolemia)

5.4. Ograniczenia

Wnioski płynące z analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa należy interpretować mając na uwadze poniżej wskazane ograniczenia.

Główne ograniczenia wynikające z metodyki włączonych publikacji obejmują:

- odnalezione badania stanowią badania jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe;
- odnalezione badania mają niską wiarygodność (nie odnaleziono badań wysokiej jakości);
- odnalezione badania mają stosunkowo niewielką liczebność populacji badanych (105-344 dzieci) (Thajer 2022, Kreissl 2019).

5.5. Podsumowanie

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono dwa badania pierwotne, opisane w trzech publikacjach:

- **Kordonouri 2023** (badanie jednoramienne, prospektywne) – oceniano wykonalność badania przesiewowego w kierunku FH poprzez pomiar stężenia LDL-C u dzieci w wieku przedszkolnym,
- **Thajer 2022, Kreissl 2019** (badanie jednoramienne, prospektywne) – oceniano realizację selektywnego badania przesiewowego w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci rozpoczynających naukę szkolną.

Ocenę jakości badań wykonano na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT, oba badania zaklasyfikowano do kategorii IID – Badanie jednoramienne i uznano jako niskiej jakości badania.

W badaniu **Kordonouri 2023** wyniki wskazują, że w uniwersalnym badaniu przesiewowym w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii przeprowadzonym wśród dzieci w wieku 2-6 lat:

- 40,9% miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku hiperlipidemii, a 12% miało co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia z podwyższonym stężeniem cholesterolu;
- mediana stężenia LDL-C w całej kohorcie wynosiła 93 mg/dl, z wyższymi wartościami u chłopców (96 mg/dl) niż u dziewczynek (91 mg/dl);
- dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym miały wyższe mediany stężenia LDL-C (95 mg/dl) niż dzieci bez takiego wywiadu (92 mg/dl);

- spośród 14 513 uczestników badania, 711 osób (5%) miało stężenie LDL-C powyżej 135 mg/dl (3,5 mmol/L) a 142 osoby (1%) miało stężenie LDL-C powyżej 160 mg/dl.

W badaniu **Thajer 2022 i Kreissl 2019** wyniki wskazują, że **w selektywnym badaniu przesiewowym** przeprowadzonym u dzieci w wieku 5-8 lat:

- mediana stężenia TC wynosiła 159 mg/dl, TG 114 mg/dl, HDL-C 58 mg/dl, LDL-C 76 mg/dl, a nie-HDL-C 100 mg/dl;
- wysokie stężenie lipidów LDL-C (≥ 160 mg/dl) oraz wysokie stężenie nie-HDL-C (≥ 190 mg/dl) stwierdzono u 2% dzieci, a graniczne stężenie LDL-C (≥ 130 mg/dl) oraz nie-HDL-C (≥ 160 mg/dl) u 4% dzieci;
- badanie Kreissl 2019 wykazało, że selektywne badania przesiewowe miały czułość 60% i swoistość 97%.

Podsumowując, badania przesiewowe stanowią skuteczny sposób na wczesne wykrywanie dzieci z nieprawidłowym poziomem cholesterolu. Ich zastosowanie, zarówno w formie badań uniwersalnych, jak i selektywnych, pomaga w identyfikacji dzieci z FH. Badania przesiewowe umożliwiają szybkie wdrożenie działań profilaktycznych i dalszą diagnostykę, co może zapobiec późniejszemu rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych.

Dzieci z rodzinnym obciążeniem hiperlipidemią wykazują wyższe stężenia cholesterolu, co potwierdza znaczenie rodzinnych badań przesiewowych. Włączenie informacji o historii chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie może zwiększyć skuteczność tych badań.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

6.1. Opis metodyki

Celem odnalezienia analiz dotyczących efektywności kosztowej lub kosztów użyteczności przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku 5-7 lat przeprowadzono kilkietapowe wyszukiwanie wg schematu PICOS, z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu analiz ekonomicznych

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku 5-7 lat 	<ul style="list-style-type: none"> Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Badanie przesiewowe w kierunku FH – badanie poziomu LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> Interwencja inna niż określona w kryterium włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Nie ograniczono 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Koszty, QALY, ICUR, ICER 	-
Rodzaj publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Analiza użyteczności kosztów Analiza efektywności kosztów 	<ul style="list-style-type: none"> Inne typy analiz
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe Publikacje w językach: polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w innych językach Abstrakty/postery konferencyjne

Wyszukiwania dokonywano podczas przeglądu systematycznego Agencji przeprowadzonego na potrzeby analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (patrz rozdział 5). Selekcja publikacji została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków, a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w Rejestrze Analiz Efektywności Kosztowej (CEA) *Tufts Medical Center* (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>) z użyciem słowa kluczowego *familial hypercholesterolemia*.

6.2. Wyniki i podsumowanie

Odnaleziono i włączono do analizy dwie publikacje – analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności Araujo 2023 oraz Pelczarska 2018.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych analiz.

Tabela 12. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych

Publikacja	Charakterystyka modelu
<p>Araujo 2023</p> <p>Argentyna</p> <p><u>Cel:</u> ocena oczekiwanej opłacalności powszechnych badań przesiewowych u dzieci w celu wczesnego rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii w Argentynie przy użyciu modelu probabilistycznego</p>	<p><u>Porównanie:</u> (1) powszechne badanie przesiewowe hipercholesterolemii w wieku 6 lat i (2) poprzednia sytuacja diagnostyczna (ang. previous diagnostic situation, PDS; komparator).</p> <p>Protokół PUSFH (ang. pediatric universal screening for FH) składa się z 4 kroków, które rozpoczynają się podczas rutynowego badania zdrowego dziecka w wieku 6 lat na poziomie POZ. Pediatra lub lekarz rodzinny zleca oznaczenie poziomu całkowitego cholesterolu (TC) oprócz zwykłych środków zapobiegawczych (szczepienia, audiometria itp.). Druga wizyta ambulatoryjna jest zaplanowana w celu oceny wyników żądanych badań, w tym poziomów cholesterolu. U dziecka z podwyższonym poziomem lipidów, pediatra zleca nowe badania laboratoryjne składające się z pełnego profilu lipidowego (TC, cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości, cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości [LDL-C] i trójglicerydy).</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Technika analityczna: CEA, CUA</p> <p>Drzewo decyzyjne [przy użyciu TreeAge Pro wersja 2017]</p> <p>Horizont: 60 lat (54 lata obserwacji u dzieci i 30 lat u rodziców)</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego (koszty bezpośrednie)</p> <p>Dyskontowanie: 5% kosztów i korzyści</p> <p>Waluta: dolar amerykański (USD; \$)</p> <p>Populacja: dzieci w wieku ok. 6 lat (5,5-6,5 roku), n=678 907</p>

Publikacja	Charakterystyka modelu																						
<p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy nie otrzymali wsparcia finansowego na badanie</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>Tabela 13. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności [Araujo 2023].</p> <table border="1" data-bbox="384 327 1406 707"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Scenariusz</th> <th rowspan="2">QALY [lata]</th> <th colspan="2">ICER [USD]</th> <th colspan="2">ICUR [USD]</th> </tr> <tr> <th>USD/LYG</th> <th>USD/LYG (5% dyskontowanie)</th> <th>USD/QALY</th> <th>USD/QALY (5% dyskontowanie dla kosztów i korzyści)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Badanie przesiewowe 6 latków</td> <td>8</td> <td>1 465 PLN=5 921</td> <td>1 726 PLN=6 976</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> </tr> <tr> <td>Badanie przesiewowe 6 latków + krewni pierwszego stopnia (1 rodzic i 0,5 rodzeństwa na uczestnika)</td> <td>-</td> <td>1 786 PLN=7 218</td> <td>2 060 PLN=8 325</td> <td>2 060 PLN=8 325</td> <td>1 366 PLN=5 521</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przyjęto 1 USD = 4,0414 PLN (kurs NBP z dnia 07.11.2024 r.)</p> <p>Stosując strategię badania (PUSFH, ang. pediatric universal screening for FH), szacuje się, że 8,14 lat życia zostanie zyskane u każdego pacjenta, u którego zdiagnozowano i leczono chorobę. Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo badań przesiewowych i przestrzegania leczenia, każdy rok PUSFH pozwoliłby na zdiagnozowanie 37% 6-latków z FH (n = 855), zyskując 6 963 LYG w porównaniu z obecną sytuacją 1% szacowanych pacjentów (n = 23) i 187 LYG. Skuteczność PUSFH wzrasta o 150%, gdy badania przesiewowe zostaną rozszerzone na krewnych pierwszego stopnia.</p> <ol style="list-style-type: none"> Oplacalność PUSFH oceniająca tylko badania przesiewowe 6-latków: w przypadku bazowym każde zidentyfikowane dziecko, które przestrzegało wizyt kontrolnych i leczenia, zyskiwało 8,14 lat życia bez zdarzeń sercowo-naczyniowych. ICER wynosił 1465 USD/LYG (5921 PLN) i 1726 USD/LYG (6 976 PLN) przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5%. Oplacalność PUSFH oceniająca badania przesiewowe 6-latków i krewnych pierwszego stopnia: dodano efekt diagnozowania krewnych pierwszego stopnia, obliczając 1 rodzica i 0,5 rodzeństwa dla każdego uczestnika. Uznano, że rodzeństwo ma takie same koszty opieki następczej i leczenia, a także takie samo LYG. W przypadku rodzica obliczono wyższy roczny koszt leczenia związany z potrzebą wyższej dawki statyny u osób dorosłych i niższą liczbą LYG: 4,75, na podstawie tablic trwania życia. Uzyskano ICER wynoszący 1786 USD i 2060 USD dla każdego LYG przy zastosowaniu stopy dyskontowej wynoszącej 5%. Efektywność kosztowa PUSFH oceniająca badania przesiewowe 6-latków i krewnych pierwszego stopnia z uwzględnieniem jakości życia: wzięto pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia wieńcowego wynoszące 0,3%, lata życia po zdarzeniu wieńcowym skorygowano o indeks 0,88, a średni koszt zdarzenia wieńcowego wyniósł 6021 USD. W przypadku bazowym ICER wynosił 2060 USD/QALY (8 325 PLN), co spada do 1366 USD/QALY (5521 PLN) po zastosowaniu stopy dyskontowej 5% zarówno dla kosztów, jak i korzyści. <p>W żadnym z różnych scenariuszy koszty nie przekroczyły 25% średniego PKB na mieszkańca Argentyny (PKB na mieszkańca w latach 2010-2019: 12 446 USD/rok* [dane Banku Światowego]). Liczba ta jest również niższa od minimalnego dochodu emerytalnego. * 50 300 PLN</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Badanie nad ekonomiczną oceną uniwersalnego programu badań przesiewowych dla dzieci w celu wczesnego rozpoznania FH u 6-letnich dzieci pokazuje, że ta strategia jest wysoce opłacalna.</p>	Scenariusz	QALY [lata]	ICER [USD]		ICUR [USD]		USD/LYG	USD/LYG (5% dyskontowanie)	USD/QALY	USD/QALY (5% dyskontowanie dla kosztów i korzyści)	Badanie przesiewowe 6 latków	8	1 465 PLN=5 921	1 726 PLN=6 976	b.d.	b.d.	Badanie przesiewowe 6 latków + krewni pierwszego stopnia (1 rodzic i 0,5 rodzeństwa na uczestnika)	-	1 786 PLN=7 218	2 060 PLN=8 325	2 060 PLN=8 325	1 366 PLN=5 521
Scenariusz	QALY [lata]			ICER [USD]		ICUR [USD]																	
		USD/LYG	USD/LYG (5% dyskontowanie)	USD/QALY	USD/QALY (5% dyskontowanie dla kosztów i korzyści)																		
Badanie przesiewowe 6 latków	8	1 465 PLN=5 921	1 726 PLN=6 976	b.d.	b.d.																		
Badanie przesiewowe 6 latków + krewni pierwszego stopnia (1 rodzic i 0,5 rodzeństwa na uczestnika)	-	1 786 PLN=7 218	2 060 PLN=8 325	2 060 PLN=8 325	1 366 PLN=5 521																		
<p>Pelczarska 2018</p> <p>Polska</p> <p><u>Cel:</u> oceny uzasadnienia ekonomicznego różnych podejść do badań przesiewowych w kierunku FH w Polsce: u dzieci, młodych dorosłych oraz po pierwszym wystąpieniu ostrej choroby wieńcowej, w połączeniu z kaskadowym</p>	<p><u>Porównanie:</u> brak - ocena opłacalności każdej strategii oddzielnie.</p> <ol style="list-style-type: none"> Uniwersalne badanie przesiewowe osób podejmujących pierwszą pracę (UFJ); podzielone na dwie wersje: wykorzystujące wyłącznie diagnozę kliniczną (UFJ-C) lub wykorzystujące również diagnozę genetyczną (UFJ-G). Uniwersalne badanie przesiewowe 6-latków, oparte na diagnozie genetycznej (U6). Oportunistyczne badanie przesiewowe osób po pierwszym wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego lub udaru (ACS). Ta ostatnia strategia została podzielona w zależności od tego, czy zastosowano wyłącznie kryteria kliniczne (ACS-C), czy również testy genetyczne (ACS-G); każda z tych dwóch jest dalej podzielona na dwie wersje: bez ograniczeń wiekowych (ACS-C-all, ACS-G-all) lub ograniczone do ACS przed 55 r.ż. u mężczyzn i 65 r.ż. u kobiet (ACS-C-55/65, ACS-G-55/65). <p>Proces diagnostyczny obejmuje wykrywanie wysokiego poziomu LDL (hLDL) (u dorosłych jedno badanie; u dzieci kolejne badanie, jeśli pierwsze jest pozytywne).</p> <p><u>Metodyka:</u> Technika analityczna: CEA, CUA Drzewo decyzyjne Horyzont: dożywotni</p>																						

Publikacja	Charakterystyka modelu																																								
<p>badaniem przesiewowym krewnych.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak grantu ze strony podmiotów sektora publicznego, komercyjnego lub non-profit</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> jeden z autorów zgłosił konflikt interesów</p>	<p>Perspektywa: płatnika publicznego Dyskontowanie: QALY, LYG 3,5%; ICER, ICUR 5% kosztów, 3,5% efektów Waluta: Polski złoty (PLN), euro (EUR) Populacja: n=433 361 dzieci w wieku 6 lat w Polsce (n=346 689 po uwzględnieniu prawdopodobieństwa 80% uczestnictwa)</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Tabela 14. Przyrostowe QALY i LYG dla strategii na 100 000 probantów [Pelczarska 2018]</p> <table border="1" data-bbox="384 499 1406 685"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">LYG</th> <th colspan="3">QALY</th> </tr> <tr> <th>Screening populacyjny + kaskadowy</th> <th>Screening populacyjny</th> <th>Screening kaskadowy</th> <th>Screening populacyjny + kaskadowy</th> <th>Screening populacyjny</th> <th>Screening kaskadowy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Badanie przesiewowe 6 latków</td> <td>1476</td> <td>821</td> <td>655</td> <td>1371</td> <td>574</td> <td>797</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabela 15. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności [Pelczarska 2018]</p> <table border="1" data-bbox="384 741 1406 952"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia</th> <th colspan="3">ICER [PLN*/LYG]</th> <th colspan="3">ICUR [PLN* / QALY]</th> </tr> <tr> <th>Screening populacyjny + kaskadowy</th> <th>Screening populacyjny</th> <th>Screening kaskadowy</th> <th>Screening populacyjny + kaskadowy</th> <th>Screening populacyjny</th> <th>Screening kaskadowy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Badanie przesiewowe 6 latków (U6)</td> <td>4229 EUR=970</td> <td>6654 EUR=1570</td> <td>1192 EUR=270</td> <td>4555 EUR=1040</td> <td>6857 EUR=1570</td> <td>1361 EUR=310</td> </tr> </tbody> </table> <p>*przyjęto 1 PLN= 0,2292 EUR</p> <p>Wszystkie strategie analizowane w badaniu pozostały opłacalne: koszt jednego LYG lub QALY wynosił <5040 EUR, znacznie mniej niż oficjalny próg ok. 29 800 EUR/QALY (~ 130 018 PLN, stan na 2018 r.)</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> W oparciu o najlepsze dostępne dowody, badania przesiewowe w kierunku FH wydają się być w Polsce wysoce opłacalne. Z perspektywy płatnika publicznego, połączenie strategii może być najbardziej akceptowalnym rozwiązaniem wprowadzenia badań przesiewowych w kierunku FH w Polsce. Na przykład badania przesiewowe wśród dzieci w wieku szkolnym (strategia U6) i badania przesiewowe wśród pacjentów z ACS poniżej 55. r.ż. dla mężczyzn i 65. r.ż. dla kobiet. Podstawowe badania przesiewowe powinny być połączone z badaniami kaskadowymi co najmniej wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.</p>		LYG			QALY			Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy	Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy	Badanie przesiewowe 6 latków	1476	821	655	1371	574	797	Strategia	ICER [PLN*/LYG]			ICUR [PLN* / QALY]			Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy	Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy	Badanie przesiewowe 6 latków (U6)	4229 EUR=970	6654 EUR=1570	1192 EUR=270	4555 EUR=1040	6857 EUR=1570	1361 EUR=310
	LYG			QALY																																					
	Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy	Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy																																			
Badanie przesiewowe 6 latków	1476	821	655	1371	574	797																																			
Strategia	ICER [PLN*/LYG]			ICUR [PLN* / QALY]																																					
	Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy	Screening populacyjny + kaskadowy	Screening populacyjny	Screening kaskadowy																																			
Badanie przesiewowe 6 latków (U6)	4229 EUR=970	6654 EUR=1570	1192 EUR=270	4555 EUR=1040	6857 EUR=1570	1361 EUR=310																																			

Podsumowanie

Odnaleziono i włączono do analizy dwie publikacje:

- Araujo 2023 (analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności) – porównywanie uniwersalnego badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii 6-latków z komparatorem stanowiącym poprzednią sytuację diagnostyczną;
- Pelczarska 2018 (analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności) – ocena opłacalności różnych strategii przesiewowych (w tym uniwersalnego badania przesiewowego 6-latków).

Wyniki włączonych analiz ekonomicznych wskazują, iż badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku 6 lat są opłacalne.

W badaniu Araujo 2023, w przypadku bazowym każde zidentyfikowane dziecko, które przestrzegało wizyt kontrolnych i leczenia, zyskiwało 8 lat życia bez zdarzeń sercowo-naczyniowych. ICER wynosił 1465 USD (5921 PLN) i 1726 USD (6976 PLN) przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5%.

W badaniu Pelczarska 2018, ICUR całkowity wynosi 4555 PLN; dla screeningu populacyjnego 6857 PLN, a screeningu kaskadowego 1 361 PLN. Próg opłacalności w Polsce wynosi 217 641 PLN⁴. ICUR w badaniu Pelczarska 2018 dla screeningu populacyjnego wynosi 6857 PLN i znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności.

⁴ obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022

7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W celu odnalezienia informacji dotyczących rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach w zakresie badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej – w szczególności w populacji pediatrycznej – w dniach 22-25.10.2024 r. dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym <https://www.google.com>), za pomocą odpowiednich słów kluczowych w języku angielskim lub w innych językach (*familial hypercholesterolemia*, *FH*, *screening*, w połączeniu z *funding*, *organisation*, *list of benefits*, *public policy*) oraz na poniższych stronach internetowych:

- Australia (<http://www.health.gov.au>; <http://www.mbsonline.gov.au/>; <http://www.sahealth.sa.gov.au/>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en>),
- Chorwacja (<https://www.hzzo.hr>),
- Czechy (<https://www.sukl.cz/>; <https://www.mzcr.cz/>; <https://www.vzp.cz/>),
- Estonia (<https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>),
- Finlandia (<https://stm.fi/etusivu>; <https://finlex.fi/fi/>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/>; <http://www.pcodr.ca>; <https://hpr-rps.hres.ca/>),
- Litwa (<https://e-seimas.lrs.lt/portal/documentSearch/lt>),
- Niderlandy (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>; <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>; <https://www.iqwig.de/>),
- Norwegia (<https://nyemetoder.no/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.pharmac.health.nz>, <https://www.health.govt.nz/>),
- Słowacja (<https://www.health.gov.sk/?zkszm>; <https://www.uvzsr.sk/en>),
- Stany Zjednoczone (<https://www.cms.gov/>; <https://www.ahrq.gov/>),
- Szwajcaria (<https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201910010000/832.112.31.pdf>),
- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>; <https://www.gov.uk/>; www.nhs.uk),
- Włochy (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home>; <https://www.iss.it/web/iss-en/health-technology-assessment>, <https://www.salute.gov.it>),
- Dania (<http://www.sst.dk/da>),
- Szwecja (<https://www.tlv.se/>, <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Rumunia (<https://legislatie.just.ro/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>).
- <https://www.tripdatabase.com>

Odnaleziono i włączono do analizy 27 krajów (Austria, Australia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Kosowo, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niderlandy, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania), dla których przedstawione zostały informacje dotyczące w zakresie badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

7.1. Przegląd odnalezionych informacji

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione informacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.

Tabela 16. Zestawienie informacji dotyczących badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.

L.p.	Kraj	Typ i lokalizacja badań przesiewowych	Populacja	Badania	Źródło
1.	Austria	Selektywne badania przesiewowe połączone z kaskadowym badaniem przesiewowym rodzeństwa Program pilotażowy w Wiedniu	Dzieci w wieku 5-7 lat z pozytywnym wynikiem kwestionariusza w I etapie	Nie-HDL-C i LDL-C do badań przesiewowych, badania genetyczne jako potwierdzenie	Kreissl 2019
		Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dzieci w każdym wieku, dorośli	TC, LDL-C, badania genetyczne	ESC 2022
2.	Australia	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dorośli, dzieci > 5 r.ż. po zdiagnozowaniu FH u jednego z rodziców.	Badanie stężenia cholesterolu, badania genetyczne	ATHERO
3.	Bułgaria	Badania kaskadowe Instytucjonalne programy pilotażowe	Dzieci w każdym wieku, dorośli	LDL-C	ESC 2022
4.	Czechy	Uniwersalne badania przesiewowe Program pilotażowy (12 ośrodków)	Noworodki przy urodzeniu	TC i LDL-C z krwi pępowinowej; badania genetyczne u wybranych	NCT05638022 NCS 2022
		Selektywne badania przesiewowe Ogólnokrajowe	Dzieci w wieku 5 i 13 lat z dodatnim wywiadem rodzinnym w zakresie chorób układu krążenia	TC, LDL-C	NCS 2022
		Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dzieci w każdym wieku, dorośli	TC, LDL-C, badania genetyczne	NCS 2022 MedPed
5.	Dania	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dzieci w każdym wieku, dorośli	TC, LDL-C, badania genetyczne	Sundhedsstyrelsen
6.	Estonia	Uniwersalne badania przesiewowe Program pilotażowy instytucjonalny (Północnoestońskie Centrum Medyczne, NEMC)	Dzieci w każdym wieku, dorośli	Algorytmiczne badanie przesiewowe stężenia LDL-C w bazie danych, testy genetyczne (w niektórych przypadkach)	Vallejo-Vaz 2018 ESC 2022
7.	Grecja	Uniwersalne badania przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi Program pilotażowy instytucjonalny (rejestr HELLAS-FH)	Dzieci w wieku 3 lat	TC i LDL-C, badania genetyczne	ESC 2022, Vallejo-Vaz 2018
8.	Hiszpania	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dorośli i dzieci > 15 r. ż.	TC, LDL-C, badania genetyczne	Pérez de Isla 2020
9.	Irlandia	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dorośli i dzieci > 10 r. ż.	Badania genetyczne, jeśli u probanta zidentyfikowano mutację; w przeciwnym razie TC i LDL-C	O’Kane 2012
10.	Kosowo	Badania kaskadowe Program instytucjonalny	Dzieci od niemowlęstwa, dorośli	TC, LDL-C, badania genetyczne	ESC 2022
11.	Litwa	Oportunistyczne badania przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi Program pilotażowy instytucjonalny	Dzieci i dorośli do 85 lat	Analiza dokumentacji medycznej stężenia LDL-C	Petruioniene 2018
12.	Luksemburg	Badania kaskadowe Program instytucjonalny	Dzieci w każdym wieku, dorośli	LDL-C u dorosłych; LDL-C i badania genetyczne u dzieci	ESC 2022
		Uniwersalne badania przesiewowe. Program pilotażowy w szkołach podstawowych w Luksemburgu	Dzieci w wieku od 7 do 12 lat.	TH, HDL, TG. Przy potwierdzonej FH - odwrotne badanie kaskadowe	CHL Badanie EARLIE

L.p.	Kraj	Typ i lokalizacja badań przesiewowych	Populacja	Badania	Źródło
13.	Łotwa	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dorośli powyżej 18 lat, rzadko dzieci	Głównie LDL-C, rzadko badania genetyczne	Latkovskis 2018
14.	Malta	Badania kaskadowe Program pilotażowy instytucjonalny	Dorośli i dzieci w każdym wieku	LDL-C	Vallejo-Vaz 2018
15.	Niderlandy	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dzieci od lat 6, dorośli	Badania genetyczne, TC, LDL-C	Zuurber 2021 LEEFH
17.	Niemcy	Uniwersalne badania przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi Program pilotażowy w Dolnej Saksonii (badanie Fr1dolin)	Dzieci w wieku od 2 do 6 lat	LDL-C	Kordonouri 2019
		Uniwersalne badania przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi Program pilotażowy w Bawarii w całym regionie (badanie Vroni)	Dzieci w wieku od 5 do 14 lat	LDL-C, badania genetyczne	Sanin 2022
18.	Norwegia	Badanie kaskadowe Ogólnokrajowe	Dzieci w każdym wieku, dorośli	Badania genetyczne	Mundal 2016
19.	Portugalia	Badania kaskadowe Krajowy program pilotażowy	Dorośli i dzieci (2-80 r.ż.)	TC, LDL-C, badania genetyczne	ESC 2022
20.	Słowacja	Uniwersalne badania przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi Ogólnokrajowe	Dzieci w wieku 11 i 17 lat	TC; jeśli wynik wysoki wykonanie profilu lipidowego.	ESC 2022
		Uniwersalne badania przesiewowe połączone z badaniami genetycznymi Program pilotażowy	Dzieci w wieku 11 lat	TC, badania genetyczne u rodziców dzieci u których wyszedł wysoki wynik TC	ESC 2022
21.	Słowenia	Uniwersalne badanie przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi obejmujące rodziców i rodzeństwo Program krajowy	Dzieci w wieku przedszkolnym (5 r.ż.)	TC, następnie badania genetyczne	ESC 2022 Grosej 2018 WHF 2021
22.	Szwecja	Badania kaskadowe Ogólnokrajowe	Dzieci powyżej 6-8 r.ż., dorośli	TC, LDL-C, badania genetyczne	GFHC 2020
23.	Szwajcaria	Badania kaskadowe Instytucjonalny program	Dzieci i dorośli (1-100 r.ż.)	TC, LDL-C, badania genetyczne	ESC 2022
24.	Turcja	Badania przesiewowe oportunistyczne Ogólnokrajowe	Dzieci z wysokim ryzykiem wystąpienia FH od 1 r.ż., dzieci z niskim ryzykiem od 2-7 r.ż. lub w okresie dojrzewania	LDL-C	ESC 2022
25.	Ukraina	Badania kaskadowe Instytucjonalny program	Dzieci i dorośli (6-60 r.ż.)	TC, LDL-C, badania genetyczne	ESC 2022
26.	Wielka Brytania	Badania kaskadowe Program pilotażowy w Walii	Dorośli i dzieci powyżej 10 r.ż.	TC, LDL-C, badania genetyczne	BHF
27.	Włochy	Selektywne badania przesiewowe połączone z badaniami kaskadowymi Ogólnokrajowe	Dzieci i dorośli z podejrzeniem FH	TC, LDL-C; następnie badania genetyczne	LIPIGEN 2017

Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące uniwersalnych/powszechnych programów badań przesiewowych prowadzonych w populacji pediatrycznej dla dzieci w wieku około 5-7 lat.

7.1.1. Austria

W Austrii lekarze szkolni prowadzą badania kwalifikacyjne do szkoły dla dzieci w wieku 5-7 lat. W 2017 r. w Wiedniu, we wszystkich publicznych szkołach podstawowych zainicjowano badanie profilaktyczne, mające na celu identyfikację dzieci z rodzinną hipercholesterolemią za pomocą **selektywnego badania przesiewowego u dzieci w wieku od 5 do 7 lat.**

Badanie przesiewowe opierało się na trzech kwestionariuszach: kwestionariuszu lekarza szkolnego dotyczącym dziecka oraz kwestionariuszu dla każdego rodzica. Każdy kwestionariusz zawierał trzy krótkie pytania, rodziny z negatywnymi wynikami były eliminowane z dalszego etapu badania przesiewowego.

Kwestionariusz:

1. *Czy Ty (biologiczna matka lub ojciec) lub bliscy krewni (rodzeństwo, dziadkowie, ciotki, wujkowie) macie podwyższone stężenie lipidów we krwi (=całkowity cholesterol, trójglicerydy, cholesterol LDL) lub czy ktoś przyjmuje leki obniżające stężenie cholesterolu (statyny)?*

Odpowiedzi: tak/nie. Jeśli tak: proszę podać szczegółowe informacje.

2. *Czy występuje u Ciebie (biologiczna matka lub ojciec) kępkki żółte (=ksantomy), w szczególności w okolicach ścięgna Achillesa/dłoni/kolan lub oczu (=ksantelazy)?*

Odpowiedzi: tak/nie.

3. *Czy Ty (biologiczna matka lub ojciec) lub bliscy krewni (rodzeństwo, dziadkowie, ciotki, wujkowie) przeżyli zawał serca lub udar przed ukończeniem 55 roku życia?*

Odpowiedzi: tak/nie.

Kontaktowano się z rodzicami, jeśli na jedno z pytań udzielono odpowiedzi twierdzącej, nie udzielono odpowiedzi lub udzielono odpowiedzi nieznanej (np. dziecko zastępcze lub adoptowane).

Oznaczenie stężenia cholesterolu

Badanie przesiewowe cholesterolu wykonywane z próbki krwi włośniczkowej pobranej z palca. Zmierzone parametry krwi obejmowały całkowity cholesterol (TC), cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) i trójglicerydy (TG). Na podstawie wyników obliczono stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C), cholesterolu nie-HDL (non-HDL-C) i stosunek cholesterolu do cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (stosunek C/HDL-C). Dzieci z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego, jak również osoby indywidualne, zostały zaproszone do wzięcia udziału w standaryzowanym programie rodzinnej hipercholesterolemii w poradni otyłości, zaburzeń lipometabolicznych i medycyny żywieniowej.

[Kreissl 2019, Thajer 2022]

7.1.2. Czechy

1. W Czechach prowadzone są badania oportunistyczne i kaskadowe, oparte na projekcie MedPed (Make Early Diagnoses to Prevent Early Deaths, tłum. stawiaj wczesne diagnozy, aby zapobiegać przedwczesnym zgonom), międzynarodowej inicjatywie rozpoczętej w 1993 r., w której bierze udział >30 krajów. MedPed został uznany przez Światową Organizację Zdrowia w 1997 r. a w Czechach program w rozpoczął się w 1998 r. W całym kraju działa sieć 68 centrów lipidowych, zdiagnozowano >8800 pacjentów z FH, w tym 647 dzieci, co stanowi 21% wszystkich osób z FH mieszkających w kraju [ESC 2022, NCS 2022]. Organizacja projektu wygląda następująco: gdy lekarze różnych specjalności (lekarze rodzinni, kardiolodzy, interniści itp.) natrafią na pacjenta z podejrzeniem FH, mogą skierować go do ośrodka – centrum lipidowego. [VRABLÍK 2017]

2. Równocześnie prowadzone są **ogólnokrajowe selektywne badania przesiewowe u dzieci w wieku 5 i 13 lat** (dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej: <55 lat u mężczyzn i <60 lat u kobiet), polegające na badaniu stężeń lipidów. [ESC 2022, NCS 2022].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia, określających zakres badań profilaktycznych (Dekret nr 56/1997), badania profilaktyczne dzieci w 5 r.ż., oprócz badań określonych dla dzieci 3-letnich (m.in. wywiad z rodzicami, sprawdzenie szczepień dziecka, ocena rozwoju psychosomatycznego, motoryki, zachowań społecznych, pomiar antropometryczny, badanie przedmiotowe, badanie wzroku i wzroku, mowy, głosu i słuchu, badanie moczu, ciśnienia krwi i tętna, badanie jamy ustnej, badanie narządów płciowych), obejmują:

- a) ocenę rozwoju psychomotorycznego również za pomocą testu IMV-5 służącego do wstępnej oceny dojrzałości szkolnej,
- b) sprawdzenie znajomości kolorów z wymogiem ich odrębnego oznaczenia słownego,
- c) ocenę włączenia dziecka do społeczności w okresie przedszkolnym, ewentualnie jego dojrzałości. przesunięcie terminu uczęszczania do szkoły,
- d) badanie cholesterolu całkowitego i lipoprotein w osoczu, w tym trójglicerydów, w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego, tj. w przypadku występowania chorób układu krążenia (CHD, zawał mięśnia sercowego, nagłe incydenty naczyniowo-mózgowe, hiperlipoproteinemia, nadciśnienie, otyłość, cukrzyca).

3. Ostatnią strategią wyszukiwania pacjentów z FH, która nie została jeszcze wdrożona w Czechach na poziomie całej populacji, są powszechne badania przesiewowe. W 2021 r. zainicjowano projekt pilotażowy powszechnego badania przesiewowego FH na podstawie lipidów z krwi pępowinowej, z późniejszymi badaniami genetycznymi. Projektem objętych zostanie 10 000 noworodków, od których zostanie pobrana krew pępowinowa, z której w laboratorium biochemicznym (wstępne badanie przesiewowe) zostanie określone stężenie lipidów we krwi – cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego. U 1500 noworodków z najwyższym w badanej grupie stężeniem cholesterolu LDL w specjalistycznej pracowni biologii molekularnej zostanie wykonane badanie genetyki molekularnej przyczynowych mutacji DNA odpowiedzialnych za rozwój choroby FH. Ostatecznej oceny rozpoznania FH dokona Referencyjny Ośrodek Diagnostyki i Leczenia FH, który w przypadku potwierdzenia lub podejrzenia FH skontaktuje się z matką dziecka oraz pediatrą, który przyjął dziecko pod opiekę i skieruje rodziców z dzieckiem na konsultację i monitoring do jednego z ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem FH, dodatkowo odbędą się także badania kontrolne w kierunku FH u rodziców bliskich (już poza projektem) [NCS 2022, Dekret nr 56/1997]

7.1.3. Luksemburg

W szkołach podstawowych w Luksemburgu badania medyczne odbywają się co 2 lata. Na lata 2021-2023 zainicjowano badanie przekrojowe skierowane do wszystkich **dzieci ze szkół podstawowych (7–12 lat)** w mieście Luksemburg. Badanie zostanie przeprowadzone podczas obowiązkowego egzaminu medycznego.

Procedura

Rodziny dzieci zaproszonych otrzymują pisemne informacje o badaniu przesiewowym i formularz świadomej zgody. Jednym z elementów badania jest kwestionariusz dotyczący rodzinnej historii przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i stężeń cholesterolu u matki i ojca.

Pomiar profilu lipidowego odbywa się za pomocą badania z krwi włośniczkowej (nie na czczo) i obejmuje pomiar całkowitego cholesterolu (TC), lipoprotein o dużej gęstości (HDL) i trójglicerydów. Na podstawie tych wyników obliczane jest stężenie lipoproteiny o małej gęstości (LDL).

List z wynikiem testu lipidowego jest wysłany do rodziny. Zawiera on potwierdzenie, że dziecko ma prawidłowy wynik (TC <200 mg/dl i LDL <130 mg/dl) lub zalecenie skontaktowania się z lekarzem, gdy stężenie cholesterolu jest nieznacznie podwyższone (TC 200–230 mg/dl i/lub LDL 130–160 mg/dl). Jeśli stężenie cholesterolu jest wysokie (TC >230 mg/dl i/lub LDL >160 mg/dl), rodzina otrzyma list z zaproszeniem na dalszą ocenę kliniczną i zaleceniem skontaktowania się z lekarzem lub umówienia się na wizytę bezpośrednio w klinice pediatrycznej.

Dalsze postępowanie

Ponieważ pierwsze badanie krwi wykonuje się bez postu, wysokie stężenie trójglicerydów mogą prowadzić do fałszywie podwyższonych stężeń LDL. Gdy wykryty zostanie wysokie stężenie cholesterolu, wymagany jest szczegółowy wywiad rodzinny wraz z badaniem krwi na czczo. Jeśli wartości patologiczne zostaną potwierdzone, wskazane jest poradnictwo dietetyczne, a następnie kontrola krwi na czczo (w tym m.in. profil lipidowy i badania genetyczne).

Jeśli FH zostanie potwierdzona, członkom rodziny oferowane są badania kaskadowe. Dzieciom zostanie zaoferowane leczenie i kontrola co 6 miesięcy, dorośli członkowie rodziny będą mogli skorzystać z opieki specjalistycznej.

[EARLIE]

7.1.4. Niemcy

1. W Dolnej Saksonii w latach 2016-2019 prowadzono badanie Fr1dolin-Trial – studium wykonalności **badania przesiewowych dla dzieci w wieku od 2 do 6 lat** podczas obowiązkowych rutynowych badań kontrolnych, jak również podczas wszelkich dobrowolnych wizyt w gabinecie pediatrii.

Pediatrzy zarejestrowani w Dolnej Saksonii zostali zaproszeni do udziału w badaniu Fr1dolin-Trial. Badanie Fr1dolin obejmuje również badanie przesiewowe w celu wczesnego wykrywania przedobjawowej cukrzycy typu 1 w tej samej grupie wiekowej. W ramach badania przeprowadzono ankietę w celu zebrania danych podstawowych, historii rodzinnej (dyslipidemia, przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa) oraz informacji o odżywianiu w okresie niemowlęcym. Do badań pobierano próbkę krwi włośniczkowej (niekoniecznie na czczo), w przypadku hemolizy lub niewystarczającej objętości krwi wymagana była druga próbka. Wykonywano pomiar LDL-C. Wynik badania przesiewowego uznawano za pozytywny przy LDL-C ≥ 135 mg/dl lub podwyższonego poziomu LDL-C przy obecności znacznych ilości wolnej hemoglobiny i pozytywnym wywiadzie rodzinnym. W takim przypadku pobierano drugą próbkę krwi żyłnej i powtarzano pomiar LDL. W drugim badaniu oznaczano stężenie całkowitego cholesterolu (TC), cholesterolu HDL (HDL-C) i trójglicerydów (TG), a także wolnej tyroksyny (fT4) i hormonu tyreotropowego (TSH), aby wykluczyć niedoczynność tarczycy jako przyczynę podwyższonego stężenia LDL-C. Dziecko z dwoma kolejnymi pozytywnymi wynikami przesiewowymi wysokiego stężenia LDL kierowane było do specjalistycznego pediatrycznego ośrodka lipidowego w celu dalszej opieki, w tym diagnostyki molekularnej i poradnictwa w zakresie leczenia.

[Kordonouri 2019]

2. W 2021 r. w Bawarii rozpoczęto badanie VRONI, będącego częścią DigiMed Bayern, pilotażowego projektu w zakresie medycyny predykcyjnej, zapobiegawczej, spersonalizowanej i partycypacyjnej w Niemczech, finansowanego przez Bawarskie Ministerstwo Zdrowia i Opieki. Badanie VRONI ma na celu sprawdzenie wykonalności **badania przesiewowych w kierunku FH wśród dzieci w wieku 5-14 lat** w Bawarii, a tym samym stworzenie podstaw dla ogólnokrajowej infrastruktury badań przesiewowych w kierunku FH.

Niemcy oferują program badań przesiewowych dla dzieci obejmujący ustrukturyzowane badania profilaktyczne w dzieciństwie i młodości, kilka z nich o charakterze obowiązkowym, które są przeprowadzane w gabinetach pediatrycznych. Jednak pomiary LDL-C nie są częścią tej rutyny. Program VRONI korzysta z tych rutynowych badań pediatrycznych.

Uczestniczący w badaniu pediatrzy oferują dobrowolny zapis w kontekście niemieckich badań profilaktycznych lub jako część każdej wizyty pacjentów w wieku 5–14 lat. Dziecko i rodzice lub opiekunowie prawni otrzymują materiały informacyjne dotyczące VRONI, a pediatra prowadzący również wyjaśnia badanie i odpowiada na pojawiające się pytania. Po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody pobiera się próbkę krwi dziecka, a także istotne dane wyjściowe i wywiad rodzinny. Jeśli stężenie LDL-C przekracza 130 mg/dl (3,34 mmol/l), przeprowadzana jest późniejsza analiza genetyczna molekularna FH. Dzieci z patogennymi wariantami FH trafiają do rejestru FH i są leczone przez wyspecjalizowanych pediatrów. Ponadto wykwalifikowane ośrodki szkoleniowe oferują kursy szkoleniowe ukierunkowane na FH rodzinom dotkniętym chorobą. W przypadku krewnych pierwszego stopnia zaleca się odwrotne badanie kaskadowe w celu zidentyfikowania i leczenia dotkniętych chorobą członków rodziny.

[Sanin 2022]

7.1.5. Słowenia

Słowenia rozpoczęła **uniwersalne badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii u 5-letnich dzieci** w 1995 roku. Pomiar TC w wieku 5 lat został sformalizowany jako obowiązkowa część badania krwi podczas zaplanowanej wizyty wszystkich 5-letnich dzieci u pediatry podstawowej opieki zdrowotnej. Badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii były wdrażane stopniowo w całym kraju, obecnie obejmują większość 5-letnich dzieci (~91% populacji).

W 2011 roku rutynowa diagnostyka genetyczna FH została wprowadzona w laboratorium genetycznym Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego (UCH) w Lublanie, co umożliwiło dokładniejszą diagnostykę FH i dalszą poprawę wdrażania powszechnego programu badań przesiewowych FH.

Powszechny program badań przesiewowych w kierunku FH umożliwia również wykrywanie rzadkich dyslipidemii jako zaburzeń wtórnych. Program wykorzystuje podejście trzyletne:

1. Powszechne badanie przesiewowe hipercholesterolemii u dzieci w wieku przedszkolnym (5- lub 6-letnich) podczas zaplanowanej wizyty u pediatry podstawowej opieki zdrowotnej: pomiar cholesterolu całkowitego nie na czczo;
2. Dzieci z podwyższonym całkowitym cholesterolem [>240 mg/dl (6 mmol/l) lub >190 mg/dl (5 mmol/l) z dodatnim wywiadem rodzinnym] są kierowane do pediatrycznej kliniki lipidowej, gdzie mierzony jest profil lipidowy na czczo (TC, LDL-C, HDL-C, and TG) i przeprowadzane są badania genetyczne, jeśli stężenie LDL-C >140 mg/dl ($>3,6$ mmol/l);
3. Kaskadowe badanie przesiewowe dziecko–rodzic.

Program genetycznego badania przesiewowego FH jest obecnie finansowany ze środków szpitalnych na genetykę i/lub projektów badawczych, ale w lutym 2018 r. został zatwierdzony przez Słoweńską Narodową Radę Pediatrii, co jest warunkiem wstępnym uzyskania regularnego finansowania przez ubezpieczenie zdrowotne.

[ESC 2022, Groseli 2018]

7.2. Podsumowanie

Przeanalizowano informacje z 27 krajów (kraje europejskie i Australia) dotyczące prowadzonych badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej – w szczególności w populacji pediatrycznej. Z przeglądu rozwiązań w innych krajach wynika, że nie istnieje jeden uniwersalny model prowadzenia badań przesiewowych. W niektórych krajach prowadzonych jest kilka form programów przesiewowych jednocześnie. W 17 krajach stosuje się badania kaskadowe w różnej formie (ogólnokrajowe, pilotażowe, programy instytucjonalne). W 9 krajach zidentyfikowano programy uniwersalnych badań przesiewowych prowadzone w różnej formie (ogólnokrajowe, pilotażowe, programy instytucjonalne) – dla dzieci i/lub dorosłych, polegające na oznaczaniu profilu lipidowego (lub jego składowych) z krwi lub analizie danych medycznych z bazy danych, programy często dedykowane są osobom z podejrzeniem lub podwyższonym ryzykiem FH.

Zidentyfikowano zróżnicowane podejście, co do wykonywanych badań laboratoryjnych. W zależności od programu, pierwsze oznaczenie obejmuje pomiar TC, LDL-C lub pełen profil lipidowy.

Programy badań przesiewowych w kierunku FH polegające na oznaczaniu profilu lipidowego (lub jego składowych) z krwi, obejmujące populację pediatryczną w wieku około 5-7 lat zidentyfikowano w 5 krajach jako:

- regionalne, selektywne programy badań przesiewowych (Austria),
- ogólnokrajowe, selektywne programy badań przesiewowych (Czechy),
- regionalne uniwersalne (powszechne) badania przesiewowe (Luksemburg, Niemcy)
- ogólnokrajowe uniwersalne (powszechne) badania przesiewowe (Słowenia).

Programy selektywne wymagały w pierwszym etapie pozytywnego wyniku kwestionariusza dotyczącego historii dyslipidemii i przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w rodzinie.

8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Profilaktyczne badanie profilu lipidowego w ramach bilansu zdrowia na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych.

7.1.1. Bilans zdrowia

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej* (Dz.U.2023.1427 z późn. zm.), świadczenia gwarantowane lekarza podstawowej opieki zdrowotnej obejmują, m.in. badania bilansowe, w tym badania przesiewowe, realizowane w warunkach określonych w Załączniku nr 1, Części III. Szczegółowe warunki realizacji bilansu określono, m.in. dla etapu „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące bilansu zdrowia wskazanego w zleceniu Ministra Zdrowia, tj. na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”.

Tabela 17. Warunki realizacji badań bilansowych, w tym badań przesiewowych objętych zleceniem MZ (RMZ w zakresie POZ, Załącznik nr 1, Część III)

Lp.	Wiek albo etap edukacji	Porada patronażowa i badania bilansowe, w tym badania przesiewowe*
7.	5 lat**	Profilaktyczne badanie lekarskie (bilans zdrowia) obejmuje: 1) badanie lekarskie podmiotowe i przedmiotowe w kierunku oceny rozwoju fizycznego (pomiar: wzrostu i masy ciała), w tym określenie współczynnika masy ciała (<i>Body Mass Index</i> – BMI), psychomotorycznego i społecznego; 2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi.
8.	Roczne obowiązkowe przygotowanie przedszkolne***(****)	Profilaktyczne badanie lekarskie (bilans zdrowia) obejmuje: 1) badanie podmiotowe: a) wywiad od przedstawicieli ustawowych albo opiekunów prawnych lub faktycznych i dziecka, z uwzględnieniem czynników ryzyka dla zdrowia oraz zachowań zdrowotnych, b) analizę informacji zawartej w karcie badania profilaktycznego, c) analizę innej dostępnej indywidualnej dokumentacji medycznej; 2) badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny: a) rozwoju fizycznego (pomiar: wzrostu i masy ciała), w tym określenie współczynnika masy ciała (<i>Body Mass Index</i> – BMI), b) rozwoju psychomotorycznego, c) mowy, d) lateralizacji, e) układu ruchu, f) jamy ustnej, g) u chłopców – obecności jąder w mosznie i wad układu moczowo-płciowego; 3) wykrywanie zaburzeń układu ruchu, w tym boczego skrzywienia kręgosłupa, zniekształceń statycznych kończyn dolnych; 4) wykrywanie zezów (Cover test, test Hirschberga); 5) wykrywanie zaburzeń ostrości wzroku; 6) ocenę wykonania szczepień ochronnych zgodnie z kalendarzem szczepień; 7) przeprowadzenie testu rozwoju reakcji słuchowych oraz ocenę rozwoju mowy; 8) ocenę obecności czynników ryzyka uszkodzenia słuchu; 9) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 10) badanie lekarskie specjalistyczne i diagnostyczne w razie potrzeby; 11) podsumowanie badania, z określeniem zdrowotnej dojrzałości szkolnej i kwalifikacji do grupy na zajęciach wychowania fizycznego (w tym nauki pływania) oraz ewentualnego problemu zdrowotnego; 12) poradnictwo w zakresie prozdrowotnego stylu życia.

* Badania u dzieci do 16 roku życia są wykonywane w obecności opiekunów prawnych lub faktycznych.

** U dziecka 5-letniego nieodbywającego rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego.

***W przypadku niewykonania badania w terminie testy przesiewowe wykonuje się w klasie I szkoły podstawowej.

**** W przypadku braku promocji do następnej klasy nie wykonuje się powtórnie testów przesiewowych.

Zgodnie z rozdziałem 7 Zarządzenia nr 79/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna, świadczenia profilaktyczne dla dzieci i młodzieży do ukończenia 19. roku życia, w tym badania bilansowe są świadczeniami lekarza POZ.

Dla celów rozliczania udzielonych świadczeń w zakresie POZ stosuje się stawkę kapitulacyjną,

Stawka kapitulacyjna Lekarza POZ korygowana jest z zastosowaniem współczynnika:

- 1) 2,7 - w przypadku osoby w wieku do 6. roku życia;
- 2) 1,2 - w przypadku osoby w wieku od 7. do 19. roku życia.

Do celów sprawozdawczych stosowany jest odpowiedni kod świadczenia, określony w Załączniku nr 21 do zarządzenia nr 79/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna. Produkt jednostkowy dotyczy wszystkich bilansów zdrowia, brak jest oddzielnych produktów w zależności od wieku uczestnika lub etapu edukacji.

Tabela 18. Świadczenia lekarza POZ

L.p.	Kod świadczenia wg NFZ	Nazwa jednostki sprawozdawanej
1.10	5.01.00.0000104	bilans zdrowia ²

² świadczenie kompleksowe obejmujące poradę lekarską udzieloną w związku z badaniem

Źródło: Załącznik nr 21 do Zarządzenia Nr 79/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

W tabeli poniżej przedstawiono dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ za lata 2021-2023. Przedstawiono liczbę unikalnych uczestników oraz krotność wykonywania badania bilansowego (średnio wykonywano 1 bilans u 1 uczestnika). Dane przedstawiono w ujęciu wieku jako wieku kalendarzowego (tj. ukończenie przez uczestnika odpowiednio 5., 6., 7. r.ż.), a nie jako wiek rocznikowy. W analizowanych latach liczba uczestników utrzymywała się na zbliżonym poziomie ok. 183-193 tys. uczestników rocznie, z czego ok. 10% stanowili uczestnicy w wieku 5 lat, ok. 50% w wieku 6 lat, ok 40% w wieku 7 lat. Jednocześnie uwzględniając warunki określone w RMZ POZ należy wskazać, że część uczestników w wieku 5 lat mogła mieć wykonywany bilans 5-latka, natomiast uczestnicy 7-letni prawdopodobnie mieli wykonywany bilans na etapie rocznego, obowiązkowego przygotowania przedszkolnego.

W tabeli poniżej przedstawiono analizowane dane. Dodatkowo w załącznikach do niniejszego opracowania przedstawiono dane w podziale na OW NFZ.

Tabela 19. Liczba uczestników oraz krotności wykonywania bilansów zdrowia w populacji pediatrycznej 5-7 lat w latach 2021-2023

Wiek	2021		2022		2023	
	Liczba unikalnych osób	Krotność	Liczba unikalnych osób	Krotność	Liczba unikalnych osób	Krotność
5	19 062	19 359	21 310	21 754	22 424	22 741
6	90 507	91 255	91 580	92 423	97 017	97 854
7	73 538	74 064	71 871	72 441	74 605	75 165
Suma	182 329	184 678	183 968	186 618	193 212	195 760

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych NFZ

7.1.2 Badanie profilu lipidowego

Badanie profilu lipidowego aktualnie finansowane jest ze środków publicznych w ramach POZ (przy czym nie stanowi badania przesiewowego, jako element bilansu zdrowia).

Podstawowa Opieka Zdrowotna

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, w części IV Świadczenia medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej związane z realizacją świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej znajdują się badania wskazane w zleceniu, tj.:

- cholesterol całkowity;
- cholesterol-HDL;
- cholesterol-LDL;
- triglicerydy (TG);

Dla celów rozliczania udzielonych świadczeń w zakresie POZ stosuje się stawkę kapitacyjną.

8.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowanie wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych badania przesiewowego w kierunku hipercholesterolemii z perspektywy płatnika publicznego.

8.2.1. Oszacowanie według KŚOZ

Zgodnie z KŚOZ proponuje się, aby proponowane rozwiązanie było rozszerzeniem badania bilansowego wykonywanego na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”, o badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (FH).

Analizowane rozwiązania

1. Zaproponowano przeznaczenie specjalnych środków finansowych na realizację badania profilu lipidowego (ICD-9: I99, K01, K03, O40), na przykład w formie rozliczenia na podstawie danych o zrealizowanych badaniach diagnostycznych (rozwiązanie analogiczne jak w programie „Profilaktyka 40 PLUS”). Zaproponowano ustalenie ceny jednostkowej badania diagnostycznego w kierunku FH na poziomie 30 PLN.
2. Jako rozwiązanie alternatywne zaproponowano zwiększenie budżetu diagnostycznego w POZ i poszerzenie katalogu badań diagnostycznych o nową pozycję – badanie profilu lipidowego i ustalenie wartości jednostki rozliczeniowej na poziomie 30 PLN. Środki te można byłoby wykorzystać wyłączeni wraz ze sprawozdaniem kodu badania bilansowego maksymalnie dwukrotnie dla danego numeru PESEL.

Liczebność populacji docelowej

Oszacowano w dwóch wariantach: (1) wariant rzeczywisty – na podstawie liczebności dzieci 6-letnich (396 tys. dzieci, stan na 2022 rok wg. GUS), (2) wariant maksymalny – z uwzględnieniem średniej zgłaszalności na badania bilansowe w tej grupie (74%); założono 294 tys. dzieci.

Koszt badań

Wycenę oznaczania profilu lipidowego z krwi żyłnej na czczo (zawiera TC, LDL-C, HDL, TG) oszacowano na 30 PLN. Podkreślono, że w przypadku nieprawidłowego wyniku, niezbędne będzie wykonanie ponownego oznaczenia profilu lipidowego.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną analizę wpływu na budżet płatnika publicznego zaproponowaną w KŚOZ.

Tabela 20. Symulacja wpływu na budżet płatnika publicznego – oszacowanie KŚOZ

Koszt na 1 uczestnika [PLN]	Koszt dla szacowanej populacji docelowej [PLN]		Założenie
	294 tys. uczestników (wariant rzeczywisty)	396 tys. uczestników (wariant maksymalny)	
Scenariusz podstawowy (wydatki podstawowe) [PLN]			
30	8,8 mln	11,9 mln	Badanie stężenia lipidów u wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przesiewowego
30	528-617 tys.	713-832 tys.	Uczestnicy z podwyższonym stężeniem lipidów skierowanie na powtórne oznaczenie profilu lipidowego. Szacuje się że wymagane będzie u 6-7% pacjentów (18-21 tys. w wariantcie rzeczywistym, 24-28 tys. w wariantcie maksymalnym)
Razem	9,3-9,4 mln	12,6-12,7 mln	Maksymalne koszty związane z finansowaniem proponowanego świadczenia (scenariusz podstawowy)
Scenariusz alternatywny (wydatki alternatywne) [PLN]			
-	4,4 mln	5,9 mln	Dodatkowe wydatki w POZ związane z zastosowaniem współczynnika korygującego przy założeniu, że wszyscy pacjenci zrealizują badania jeśli zostaną na nie skierowani. Współczynnik korygujący w formie ryczałtu w wysokości 1500 PLN za każde 100 osób, które wzięły udział w badaniu bilansowym i zrealizował badania zlecone przez lekarza.
Razem	13,7-13,8 mln	18,5-18,6 mln	Maksymalne koszty związane z finansowaniem proponowanego świadczenia (scenariusz alternatywny)

Źródło: KŚOZ

8.2.2. Opinia NFZ

Przedstawiciel NFZ w swojej opinii z dnia 29.10.2024 r. wskazał, że świadczenia bilansowe dzieci i młodzieży finansowane są w ramach stawki kapitałowej w podstawowej opiece zdrowotnej (Zarządzenia Prezesa Nr 79/2022/DSOZ NFZ), dla której w omawianym przedziale wiekowym, stosuje się wskaźnik wynoszący 2,8. Koszt badania miałby realny wpływ na wartość stawki kapitałowej dla grupy wiekowej 5-7 latków poprzez np. wzrost wartości wskaźnika.

Wartość badań w profilu lipidowym i cholesterolu całkowitego zawiera się z Zarządzeniu Nr 109/2021/BPZ Prezesa NFZ i wynosi 28,59 PLN.

Przyjmując obowiązującą kwotę za badania, przedstawiono symulację finansową na podstawie danych pochodzących z zasobów informatycznych NFZ.

Tabela 21. Symulacja wpływu na budżet płatnika publicznego – oszacowanie NFZ

Parametr	Rok		
	2021	2022	2023
Deklaracje POZ 5-7 latków (razem)	1 00 697	1 034 443	1 045 078
Realizacja bilans 5-latka	19 331	21 699	22 834
Realizacja bilans 6-latka	91 331	92 415	98 431
Realizacja bilans 7-latka	74 121	72 483	75 560
Realizacja % populacji (razem) objętej badaniem bilansowym lekarza POZ*	184 783 18%	186 597 18%	196 825 19%
Koszt badania dla populacji [PLN] (wg stawki NFZ 28,59 PLN)	5 282 946	5 334 808	5 627 227

Dane wg OW NFZ 2024 r.

*dane populacyjne dotyczą również rozliczania populacji 5 i 7-latków z uwagi na możliwość wykonywania bilansów przeznaczonych dla dzieci 6-letnich wg kodu świadczenia 5.01.00.0000104

Dodatkowo wskazano, że z uwagi na przedstawiony procent wykonania badania bilansowego zasadnym jest by w projektowanej zmianie brać pod uwagę gratyfikacje za wykonane badanie w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej po przeprowadzonym przez lekarza POZ wywiadzie rodzinnym.

[NFZ]

8.2.3. Oszacowanie własne Agencji

8.2.3.1. Metodyka

1) Założenia ogólne:

- Świadczenie obejmuje badanie przesiewowe w kierunku FH realizowane jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”.
- Scenariusz „istniejący” – zakłada brak finansowanie ze środków publicznych ocenianego świadczenia w ramach bilansu zdrowia. Oznaczanie profilu lipidowego w dalszym ciągu pozostaje możliwe do wykonania w ramach stawki kapitacyjnej POZ.
- Scenariusz „nowy” – zakłada finansowanie ze środków publicznych ocenianego świadczenia, które wykonywane będzie razem z bilansem zdrowia wykonywanym na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”, zgodnie z obowiązującymi aktami prawnymi.

2) Horyzont czasowy: dwuletni.

3) Perspektywa: płatnika publicznego.

4) Liczebność populacji: oszacowano na podstawie danych GUS, danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ oraz literaturowych;

5) Interwencja: W ramach świadczenia wykonywane jest oznaczenie profilu lipidowego z krwi żyłnej na czczo z uwzględnieniem badań: cholesterol całkowity (TC), cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy (TG), cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana). W przypadku podwyższonego wyniku (>130ml/dl) zakłada się ponowne oznaczenie profilu lipidowego.

6) Koszty ponoszone przez płatnika publicznego: oszacowano na podstawie produktów rozliczeniowych NFZ.

7) Opcje analizy: bazowa, maksymalna (max.).

8) Dodatkowe uwagi:

- Rzeczywista liczebność populacji uzależniona jest od wielu czynników, w tym zaangażowania POZ, chęci uczestnictwa w badaniach bilansowych i w ocenianym świadczeniu, w związku z czym oszacowania są obarczone wysoką niepewnością.
- Koszt interwencji (oznaczanie profilu lipidowego) został założony na podstawie istniejącego produktu rozliczeniowego, dedykowanego populacji osób dorosłych w ramach programu Profilaktyka 40 PLUS.
- Przedstawione koszty stanowią oszacowanie dotyczące bezpośrednich kosztów płatnika publicznego związane z przedmiotowym świadczeniem. Na potrzeby niniejszej analizy pominięto inne, dodatkowe koszty związane ze zdiagnozowaniem nowych osób z FH (podjęcie leczenia farmakologicznego, wizyty specjalistyczne), objęcie dodatkową opieką osób z innymi zaburzeniami gospodarki lipidowej

oraz koszty, których należy spodziewać się obniżenia (uniknięcie zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z nimi hospitalizacji, przedwczesne zgony, niezdolność do pracy).

- Odstąpiono od analizy kosztów inkrementalnych ze względu na brak możliwości oszacowania scenariusza „istniejącego”, tj. aktualnie ponoszonych wydatków płatnika publicznego w tym zakresie (oznaczanie w ramach stawki kapitacyjnej).

Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych GUS dotyczących prognozy ludności oraz danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ dotyczących wykonywania badania bilansowego na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”.

Zgodnie z art. 31 ust. 4 Ustawy z dnia 14 grudnia 2016 r. Prawo Oświatowe (Dz.U. z 2024 r. poz. 737), dziecko w wieku 6 lat jest zobowiązane odbyć roczne przygotowanie przedszkolne w przedszkolu, oddziale przedszkolnym zorganizowanym w szkole podstawowej lub w innej formie wychowania przedszkolnego. Zgodnie z obowiązującymi aktami prawnymi.

Obecne warunki RMZ POZ dopuszczają wykonanie badania bilansowego na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego w klasie I szkoły podstawowej w przypadku niewykonania badania w terminie.

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto populację dzieci, które w danym roku kalendarzowym będą miały rocznikowo 6 lat. Jednocześnie podkreśla się możliwość wystąpienia przesunięć czasowych w wykonaniu bilansowego (tj. możliwość wykonania u danego dziecka badania w wieku 5 lub 7 lat).

Populacja pediatryczna w wieku 6 lat

Liczbę dzieci, które w analizowanym, dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2025 i 2026) będą miały 6 lat, oszacowano na podstawie prognozy ludności GUS. W latach 2025 – 2026 przewiduje się około 377-353 tys. 6-latków. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Prognoza ludności GUS 2023

Wiek	Prognoza liczebności populacji						
	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
6	394 829	377 702	353 717	341 715	311 850	315 927	312 148

Źródło: Prognoza ludności GUS 2023

Badania przesiewowe w kierunku FH

Liczba osób poddanych badaniu przesiewowemu w kierunku FH będzie równa (bądź zbliżona) liczbie uczestników w badaniach bilansowych na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego.

Liczbę uczestników badań bilansowych obliczono na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z lat 2021-2023 (szczegóły 8.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych*), zidentyfikowano 183-193 tys. uczestników rocznie (łącznie wiek 5-7 lat).

Uwzględniając wykonanie bilansów zdrowia u 183 968 uczestników w 2022 r. w kohorcie 396 218 6-latków (liczebność wg rocznika statystycznego GUS na 2022r.⁵), na podstawie dostępnych danych można założyć wykonywanie bilansów u ok. 46% populacji docelowej.

Jednocześnie, zgodnie z raportem NIK, odsetek realizacji bilansów zdrowia na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania wynosił 74,1% (stan na 2019 r.) (szczegóły 4.2 *Populacja docelowa*).

W tabeli poniżej przedstawiono potencjalne liczebności populacji docelowej w ujęciu rocznym.

⁵ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html> [dostęp 08.11.2024 r.]

Tabela 23. Liczebność populacji docelowej

Wariant	2025	2026	Źródło i uwagi
bazowy	175 371	164 234	Oszacowanie własne AOTMiT na podstawie danych NFZ i prognozy ludności GUS – 46,0%
KŚOZ	279 877	262104	Uwzględniono uczestnictwo w badaniach bilansowych na podstawie raportu NIK – 74,1% wraz z prognozą ludności GUS
maksymalny	377 702	353 717	Założone 100% uczestnictwo. Liczebność populacji równa liczbie dzieci w wieku 6 lat w danym roczniku (prognoza GUS), pominięto przesunięcia wykonywania bilansów w 5. i 7. r.ż.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Dodatkowo, przedstawiony w KŚOZ schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (4.3.1 *Opis świadczenia na podstawie KŚOZ*) zakłada wykonanie ponownego oznaczenia profilu lipidowego, w przypadku podwyższonego stężenia (>130 mg/dl). Na podstawie dostępnej literatury, odsetek uczestników wymagających ponownego oznaczenia założono na 6% (Kordonouri 2023, Thajer 2022, Kreissl 2019, Dathan-Stumpf 2016).

Koszt interwencji

Koszt oznaczania profilu lipidowego założono na podstawie Zarządzenia nr 106/2023/DSOZ Prezesa NFZ, w którym wskazano produkt rozliczeniowy 5.01.02.6000025 kontrolny profil lipidowy z wyceną 23,71 PLN, wykonywany w ramach świadczenia 18.7110.001.02 Profilaktyka 40 PLUS (szczegóły w załącznikach do niniejszego opracowania). Należy jednak podkreślić, że w Zarządzeniu nie określono szczegółowo, jakie oznaczenia zawarte są w ramach oznaczenia profilu lipidowego. Na potrzeby niniejszej analizy założono, że wskazany produkt rozliczeniowy zawiera powszechnie wykonywane oznaczenia w ramach komercyjnie dostępnych badań profilu lipidowego, tj. TC, HDL, LDL, TG.

8.2.3.2. Wyniki

Koszty ponoszone przez płatnika publicznego (Scenariusz „nowy”)

Finansowanie ze środków publicznych badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej w ramach bilansu zdrowia wykonywanego na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego”, będzie wiązało się z prognozowanymi wydatkami płatnika publicznego na poziomie:

- **w I roku (2025) około 4,4 mln PLN** do maksymalnie 9,5mln PLN (zakładając realizację na poziomie 100%)
- **w II roku (2026) około 4,1 mln PLN** do maksymalnie 8,9mln PLN (zakładając realizację na poziomie 100%).

Tabela 24. Szacowane wydatki płatnika publicznego związane z wykonywaniem badań w przesiewowych w kierunku FH w ramach bilansu zdrowia wykonywanego na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego w latach 2025-2026

Szacowane wydatki płatnika publicznego				
Parametr	2025		2026	
	bazowy	max	bazowy	max
I etap - oznaczenie profilu lipidowego u wszystkich dzieci, u których realizowane jest badanie bilansowe				
Liczebność populacji	175 371	377 702	164 234	353 717
Koszt oznaczenia profilu lipidowego jednostkowy [PLN]	23,71			
Koszt oznaczenia profilu lipidowego - pierwsze oznaczenie	4 158 042	8 955 314	3 893 997	8 386 630
II etap - oznaczenie profilu lipidowego w przypadku LDL-C >130ml/dl w etapie I				
Liczebność populacji	10 522	22 662	9 854	21 223
Koszt oznaczenia profilu lipidowego jednostkowy	23,71			
Koszt oznaczenia profilu lipidowego - ponowne oznaczenie [PLN]	249 483	537319	233640	503 198
Koszty ogółem [PLN]	4 407 525	9 492 633	4 127 636	8 889 828

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

8.2.3.3. Ograniczenia

Wyniki oszacowania skutków finansowanych dla systemu ochrony zdrowia należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia związane z metodyką i założeniami przyjętymi na potrzeby analizy.

- Wprowadzenie nowego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych wymaga przeprowadzenia pełnego procesu wyceny. Obecne oszacowanie może być jedynie wstępnym przybliżeniem rzeczywistych kosztów.
- Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie (1) prognozy ludności GUS i (2) założonego odsetka populacji pediatrycznej, u której wykonane zostaną badania bilansowe. Rzeczywista liczebność populacji uzależniona jest od wielu czynników, w tym m.in. zaangażowania POZ, chęci uczestnictwa w badaniach bilansowych i ocenianym świadczeniu, w związku z czym oszacowania są obarczone wysoką niepewnością.
- U uczestników z podwyższonym wynikiem LDL-C zakłada się ponowne wykonanie oznaczenia. Odsetek założono na podstawie literatury, w rzeczywistości może on się różnić od założonego.
- Koszt interwencji (oznaczanie profilu lipidowego) został założony na podstawie istniejącego produktu rozliczeniowego, dedykowanego populacji osób dorosłych w ramach programu Profilaktyka 40 PLUS.
- Przedstawione koszty stanowią oszacowanie dotyczące bezpośrednich kosztów płatnika publicznego związane z przedmiotowym świadczeniem. Na potrzeby niniejszej analizy pominięto inne, dodatkowe koszty związane ze zdiagnozowaniem nowych osób z FH (podjęcie leczenia farmakologicznego, wizyty specjalistyczne), objęcie dodatkową opieką osób z innymi zaburzeniami gospodarki lipidowej oraz koszty, których należy spodziewać się obniżenia (uniknięcie zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z nimi hospitalizacji, przedwczesne zgony, niezdolność do pracy).

8.3. Podsumowanie

Bilans zdrowia na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego jest świadczeniem gwarantowanym lekarza POZ, realizowanym w warunkach określonych RMZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu POZ.

Zgodnie zarządzeniem nr 79/2022/DSOZ Prezesa NFZ badania bilansowe są świadczeniami lekarza POZ finansowanymi w ramach stawki kapitałowej skorygowanej odpowiednim współczynnikiem wiekowym, sprawozdawanymi wspólnym kodem świadczenia 5.01.00.0000104 dla każdego bilansu zdrowia.

Profilaktyczne badanie profilu lipidowego w ramach bilansu zdrowia na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych.

Badania krwi cholesterol całkowity, cholesterol-HDL, cholesterol-LDL, triglicerydy (składowe ocenianego świadczenia) są finansowane ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych POZ w ramach stawki kapitałowej.

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazała, że w latach 2021-2023 liczba uczestników badań bilansowych w wieku 5-7 lat utrzymywała się na zbliżonym poziomie ok. 183-193 tys. uczestników rocznie, z czego ok. 10% stanowili uczestnicy w wieku 5 lat, ok. 50% w wieku 6 lat, ok 40% w wieku 7 lat. Jednocześnie uwzględniając warunki określone w RMZ POZ należy wskazać, że część uczestników w wieku 5 lat mogła mieć wykonywany bilans 5-latka, natomiast uczestnicy 7-letni prawdopodobnie mieli wykonywany bilans na etapie rocznego, obowiązkowego przygotowania przedszkolnego.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono jako szacowane koszty płatnika publicznego. Odstąpiono od przedstawienia wyników w postaci kosztów inkrementalnych ze względu na brak możliwości oszacowania aktualnie ponoszonych wydatków płatnika publicznego w tym zakresie (oznaczanie w ramach stawki kapitałowej). Dodatkowo należy podkreślić, że wczesne wykrycie przypadków FH u dzieci ma na celu późniejszą redukcję kosztów bezpośrednich i pośrednich związanych m.in. z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacjami.

Szacowana populacja docelowa – rozumiana jako liczba dzieci, która w danych roku kalendarzowym zostanie objęta ocenianym świadczeniem, będzie około 175 tys. do maksymalnie 378 tys. uczestników rocznie (prognoza na rok 2025 r.).

Oszacowane prognozowane wydatki płatnika publicznego wyniosą:

- **w I roku (2025) około 4,4 mln PLN** do maksymalnie 9,5mln PLN (zakładając realizację na poziomie 100%)
- **w II roku (2026) około 4,1 mln PLN** do maksymalnie 8,9mln PLN (zakładając realizację na poziomie 100%)

Oszacowania wydatków płatnika publicznego przedstawiono w KŚOZ (ok. 9,3-12,6 mln PLN, założono wyższy odsetek uczestnictwa) oraz w opinii NFZ (ok. 5,3 mln PLN, koszty przedstawiono w oparciu o aktualne dane sprawozdawczo-rozliczeniowe). Dodatkowo, w KŚOZ zaproponowano gratyfikację w postaci współczynnika korygujący w formie ryczałtu za wykonane badanie w kierunku FH, NFZ odniósł się pozytywnie do tej propozycji. Na etapie niniejszej analizy odstąpiono od propozycji wysokości współczynnika korygującego, ze względu na zasadność wypracowania go w ramach konsultacji w gronie ekspertów oraz interesariuszy zdrowia.

Na wyniki szacowanych wydatków płatnika publicznego mają wpływ głównie założenia dotyczące: (1) liczby uczestników poddanych badaniu bilansowemu oraz przesiewowemu w kierunku FH, (2) kosztów oznaczania profilu lipidowego. Założono koszt na podstawie produktu rozliczeniowego 5.01.02.6000025 kontrolny profil lipidowy, wykonywanego w ramach świadczenia 18.7110.001.02 Profilaktyka 40 PLUS. W przypadku podjęcia decyzji o włączeniu do wykazu świadczeń gwarantowanych ocenianego świadczenia, niezbędne będzie przeprowadzenie pełnego procesu wyceny.

9. Bibliografia

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

- ESC 2022** European Society of Cardiology, Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations, *European Journal of Preventive Cardiology* (2022) 29, 2301–2311 <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>
- ESC 2019** European Society of Cardiology, Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe, https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne_esceas_dotyczace_postepowania_w_dyslipidemiach_jak_dzieki_leczeniu_zaburzen_lipidowch_obnizyc_ryzyko_sercowonaczyniowe, [data dostępu: 07.10.2024r.]
- AHA 2018** American Heart Association, 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, *Circulation*. 2019 June 18; 139(25): e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625
- CCS 2018** Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018, *Canadian Journal of Cardiology* 34 (2018) 1553e1563, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.005>
- Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych 2013** Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych, Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży, *Kardiologia Polska* 2013; 71, 10: 1099–1105; DOI: 10.5603/KP.2013.0276
- Goldberg 2011** Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients, *Journal of Clinical Lipidology* (2011) 5, S1–S8, doi:10.1016/j.jacl.2011.04.003

Analiza kliniczna i ekonomiczna

- Araujo 2023** Araujo M. et al., Cost-Effectiveness of Pediatric Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Argentina, *VALUE HEALTH REG ISSUES*. 2023; 33:33–41, doi: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.08.009>
- Kreissl 2019** Kreissl A. et al., Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children -first year results, *BMC Pediatrics* (2019) 19:208, <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1586-4>
- Kordonouri 2023** Kordonouri O. et al., Direct LDL-C estimation in preschoolers: Practicable first step for FH screening, *Journal of Clinical Lipidology* (2023) 17, 255–260, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.02.004>
- Pelczarska 2018** Pelczarka A. et al., The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland, *Atherosclerosis* 270 (2018) 132-138, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.036>
- Thajer 2022** Thajer A. et al., A Selective Screening Strategy Performed in Pre-School Children and Siblings to Detect Familial Hypercholesterolemia, *Children* 2022,9, 590, <https://doi.org/10.3390/children9050590>

Rozwiązania organizacyjne przyjęte w innych krajach

- ATHERO** <https://www.athero.org.au/fh/patients/diagnosis/> [dostęp: 29.10.2024 r.]
- BHF** British Heart Foundation <https://www.bhf.org.uk/for-professionals/healthcare-professionals/innovation-in-care/familial-hypercholesterolaemia-cascade-testing-services> [dostęp: 29.10.2024r.]
- CHL** <https://www.chl.lu/fr/dossier/etude-pilote-sur-le-depistage-de-lhypercholesterolemie> [dostęp: 29.10.2024 r.]
- Dekret nr 56/1997** Vyhláška č. 56/1997 Sb. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví, kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-56/zneni-20020815#p2> [dostęp: 29.10.2024 r.]
- EARLIE** Becker M et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary school children: protocol for a cross-sectional, feasibility study in Luxembourg city (EARLIE) *BMJ Open* 2022;12:e066067. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066067
- ESC 2022** Gidding SS et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Dec 21;29(18):2301-2311. doi: 10.1093/eurjpc/zwac200. PMID: 36059237.
- Groselj 2018** Groselj U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:383-391. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858. PMID: 30270075.
- GFHC 2020** Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*. 2020 Feb 1;5(2):217-229. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5173. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 May 1;5(5):613. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0344. PMID: 31895433.
- Kordonouri 2019** Kordonouri O et al. New approach for detection of LDL-hypercholesterolemia in the pediatric population: The Fr1dolin-Trial in Lower Saxony, Germany. *Atherosclerosis*. 2019 Jan;280:85-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.011. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30496984.

- Kreissl 2019** Kreissl A et al. Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children - first year results. *BMC Pediatr.* 2019 Jun 25;19(1):208. doi: 10.1186/s12887-019-1586-4. PMID: 31238984; PMCID: PMC6591992.
- Latkovskis 2018** Latkovskis G et al. Latvian registry of familial hypercholesterolemia: The first report of three-year results. *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:347-354. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.011. PMID: 30270070.
- LEEFH** Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- En Vaatziekten <https://leefh.nl/> [dostęp: 29.10.2024r.]
- LIPIGEN 2017** Aversa M et al. LIPIGEN Group. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl.* 2017 Oct;29:11-16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001. PMID: 28965615.
- MedPed** Projekt MedPed <https://athero.cz/projekt-medped/> [dostęp: 29.10.2024r.]
- Mundal 2016** Mundal L et al. . Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994-2009, a registry study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Dec;23(18):1962-1969. doi: 10.1177/2047487316666371. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27558979.
- NCS 2022** Wczesne wykrywanie rodzinnej hipercholesterolemii – metodyka i postępowanie <https://nsc.uzis.cz/res/file/projekty/fh/fh-metodika-realizace.pdf>
<https://nsc.uzis.cz/res/file/projekty/fh/fh-doporučeny-postup.pdf>
[dostęp: 29.10.2024 r.]
- NCT05638022** Pilot Project of Familial Hypercholesterolemia Screening in Newborns in the Czech Republic (CzeCH-IN) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05638022>
- O’Kane 2012** O’Kane MJ, et al.. The detection of heterozygous familial hypercholesterolemia in Ireland. *Adv Ther.* 2012 May;29(5):456-63. doi: 10.1007/s12325-012-0021-0. Epub 2012 May 17. PMID: 22610724.
- Pérez de Isla 2020** Pérez de Isla L et al. SAFEHEART researchers. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020 Oct;73(10):828-834. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.10.028. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32201274.
- Petruioniene 2018** Petruioniene Z et al. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolaemia in Lithuania. *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:407-412. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.012. PMID: 30270078.
- Sanin 2022** Sanin V et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Med Genet.* 2022 May 7;34(1):41-51. doi: 10.1515/medgen-2022-2115. PMID: 38836010; PMCID: PMC11006262.
- Sundhedsstyrelsen** Rodzinna hipercholesterolemia - Raport Stanu Wewnętrznego Dla Ministerstwa Zdrowia https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/Familiaer-Hyperkolesterolaemi.ashx?sc_lang=da&hash=0442FF8824A493762A565E59B9628D56
- Thajer 2022** Thajer A et. al. A Selective Screening Strategy Performed in Pre-School Children and Siblings to Detect Familial Hypercholesterolemia. *Children (Basel).* 2022 Apr 21;9(5):590. doi: 10.3390/children9050590. PMID: 35626767; PMCID: PMC9140124.
- Vallejo-Vaz 2018** EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; Vallejo-Vaz AJ, et al. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:234-255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051. PMID: 30270054.
- WHF 2021** World Heart Federation, <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2021/05/World-Heart-Federation-Cholesterol-White-paper.pdf> [data dostępu: 29.10.2024 r.]
- Zuurbier 2021** Zuurbier LC et al. Successful Genetic Screening and Creating Awareness of Familial Hypercholesterolemia and Other Heritable Dyslipidemias in the Netherlands. *Genes (Basel).* 2021 Jul 29;12(8):1168. doi: 10.3390/genes12081168. PMID: 34440342; PMCID: PMC8392502.

Pozostałe publikacje

- Dathan-Stumpf 2016** Dathan-Stumpf, A et al. Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: Results from a population-based cohort in Germany. *Clinical Biochemistry,* 2016, 49(10-11), 740–749. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.02
- GUS 2023** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html> [data dostępu: 08.10.2024 r.]
- Ludwikowska 2023** <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/140975,hipercholesterolemia-rodzinna> [data dostępu: 08.10.2024 r.]
- Raport NIK 2021** <https://www.nik.gov.pl/kontrola/P/20/079/> [data dostępu: 08.10.2024 r.]

10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej według <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>	18
Tabela 2. Prognoza ludności GUS na lata 2024-2030	20
Tabela 3. Wytyczne kliniczne dotyczące hipercholesterolemii rodzinnej	25
Tabela 4 Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej wg Simon Broome Register Group	27
Tabela 5 Wartości pożądane, graniczne i wysokie dla lipoprotein przyjęte dla dzieci i nastolatków wg NCEP	28
Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	31
Tabela 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych zastosowanych w publikacjach	33
Tabela 9. Wyniki badania Kordonouri 2023	35
Tabela 10 Wyniki badania Thajer 2022 i Kreissl 2019	35
Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu analiz ekonomicznych	38
Tabela 12. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych.....	38
Tabela 13. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności [Araujo 2023].	39
Tabela 14. Przyrostowe QALY i LYG dla strategii na 100 000 probantów [Pelczarska 2018].....	40
Tabela 15. Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności [Pelczarska 2018].....	40
Tabela 16. Zestawienie informacji dotyczących badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.	42
Tabela 17. Warunki realizacji badań bilansowych, w tym badań przesiewowych objętych zleceniem MZ (RMZ w zakresie POZ, Załącznik nr 1, Część III)	49
Tabela 18. Świadczenia lekarza POZ	50
Tabela 19. Liczba uczestników oraz krotności wykonywania bilansów zdrowia w populacji pediatrycznej 5-7 lat w latach 2021-2023.....	50
Tabela 20. Symulacja wpływu na budżet płatnika publicznego – oszacowanie KŚOZ.....	52
Tabela 21. Symulacja wpływu na budżet płatnika publicznego – oszacowanie NFZ.....	52
Tabela 22. Prognoza ludności GUS 2023	54
Tabela 23. Liczebność populacji docelowej	55
Tabela 24. Szacowane wydatki płatnika publicznego związane z wykonywaniem badań w przesiewowych w kierunku FH w ramach bilansu zdrowia wykonywanego na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego w latach 2025-2026.....	55
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 21.10.2024).....	61
Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 21.10.2024).....	61
Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 21.10.2024).....	62
Tabela 29. Program pilotażowy- profilaktyka 40 PLUS - katalog zakresu i świadczeń.....	64
Tabela 30. Realizacja bilansów zdrowia u 5-7 latków w podziale na OW NFZ w latach 2021-2023	65

11. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 21.10.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
19	Search: (((("Child"[Mesh]) OR ("Child, Preschool"[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (pediatric*[Title/Abstract])) OR (paediatric*[Title/Abstract])) AND (((("Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh]) OR (Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract])) OR ((Hypercholesterolemia*[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract])) AND (familial*[Title/Abstract]))) AND (((("Mass Screening"[Mesh]) OR (screening*[Title/Abstract])) OR (early detection*[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	482
18	Search: (("Mass Screening"[Mesh]) OR (screening*[Title/Abstract])) OR (early detection*[Title/Abstract])	859,901
17	Search: early detection*[Title/Abstract]	94,894
16	Search: screening*[Title/Abstract]	739,745
15	Search: "Mass Screening"[Mesh]	148,285
14	Search: (("Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh]) OR (Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract])) OR (((Hypercholesterolemia*[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract])) AND (familial*[Title/Abstract]))	11,971
13	Search: ((Hypercholesterolemia*[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract])) AND (familial*[Title/Abstract])	9,724
12	Search: familial*[Title/Abstract]	128,686
11	Search: (Hypercholesterolemia*[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract])	45,206
10	Search: Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract]	4,538
9	Search: Hypercholesterolemia*[Title/Abstract]	41,301
8	Search: Hyperlipoproteinemia Type II*[Title/Abstract]	276
7	Search: "Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh]	7,981
6	Search: (((("Child"[Mesh]) OR ("Child, Preschool"[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (pediatric*[Title/Abstract])) OR (paediatric*[Title/Abstract])	2,941,862
5	Search: paediatric*[Title/Abstract]	93,511
4	Search: pediatric*[Title/Abstract]	428,072
3	Search: child*[Title/Abstract]	1,780,606
2	Search: "Child, Preschool"[Mesh]	1,015,366
1	Search: "Child"[Mesh]	2,231,157

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 21.10.2024)

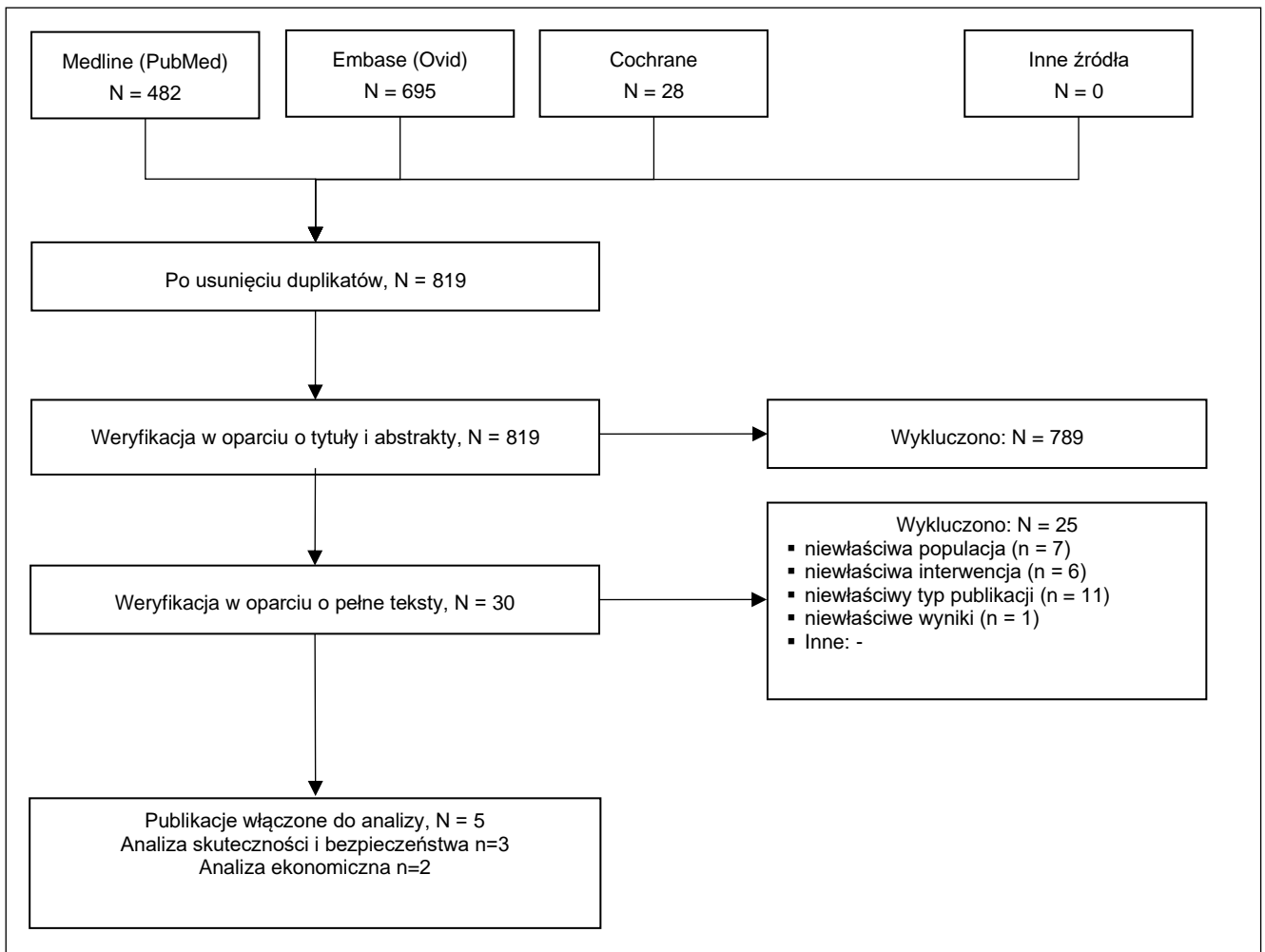
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp child/	3098989
2	child*.ab,kf,ti.	2156400
3	"pediatric*".ab,kf,ti.	651152
4	"paediatric*".ab,kf,ti.	159960
5	1 or 2 or 3 or 4	3838140
6	exp familial hypercholesterolemia/	13666
7	"Hyperlipoproteinemia Type II*".ab,kf,ti.	238
8	"Hypercholesterolemia*".ab,kf,ti.	59390
9	"Hyperlipoproteinemia*".ab,kf,ti.	4074
10	familial.ab,kf,ti.	165827
11	8 or 9	62713
12	10 and 11	13749
13	6 or 7 or 12	17369
14	exp screening/	831712
15	Screening.ab,kf,ti.	1027527
16	early detection.ab,kf,ti.	133951

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
17	14 or 15 or 16	1504829
18	5 and 13 and 17	940
19	limit 18 to conference abstract	245
20	18 not 19	695

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 21.10.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82998
#2	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	40057
#3	(pediatric*):ti,ab,kw	41053
#4	(paediatric*):ti,ab,kw	9266
#5	(child*):ti,ab,kw	210895
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	220826
#7	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees	674
#8	(Hyperlipoprotein*mia* Type II*):ti,ab,kw	880
#9	(Hypercholester*):ti,ab,kw	9253
#10	(Hyperlipoprotein*mia*):ti,ab,kw	1621
#11	(familial):ti,ab,kw	4596
#12	#9 OR #10	10150
#13	#12 AND #11	1240
#14	#7 OR #8 OR #13	1600
#15	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	6079
#16	(Screening):ti,ab,kw	81702
#17	(early detection):ti,ab,kw	9158
#18	#15 OR #16 OR #17	87277
#19	#6 AND #14 AND #18	28

Załącznik 2. Diagram selekcji badań



Załącznik 3. Profilaktyka 40 PLUS

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 czerwca 2021 r. w sprawie programu pilotażowego „Profilaktyka 40 PLUS”, w załączniku 1 Wykaz świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych w ramach programu pilotażowego, szczegółowe kryteria kwalifikacji świadczeniobiorców oraz warunki organizacji i realizacji programu pilotażowego, w tym dotyczące personelu medycznego i wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną wskazano Pakiet badań diagnostycznych dla kobiet oraz Pakiet badań diagnostycznych dla mężczyzn. Elementem obu pakietów jest pomiar stężenia cholesterolu całkowitego albo kontrolny profil lipidowy.

W Zarządzeniu nr 106/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 lipca 2023 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie umów o realizację programu pilotażowego "Profilaktyka 40 PLUS" w Załączniku nr 2 znajduje się katalog zakresu i świadczeń.

Tabela 28. Program pilotażowy- profilaktyka 40 PLUS - katalog zakresu i świadczeń

PROGRAM PILOTAŻOWY- PROFILAKTYKA 40 PLUS - KATALOG ZAKRESU I ŚWIADCZEŃ					
L.p.	Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Cena jednostkowa badania diagnostycznego
1.	18.7110.001.02	Profilaktyka 40 PLUS	5.01.02.6000022	stężenie cholesterolu całkowitego	4,88 PLN
			5.01.02.6000025	kontrolny profil lipidowy	23,71 PLN

Źródło: Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 106/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Świadczeniodawcom realizującym świadczenia lekarza POZ nalicza się współczynnik korygujący, o którym mowa w § 16 ust. 2 Ogólnych warunków umów, związany z poziomem zgłaszalności do programu "Profilaktyka 40 PLUS", prowadzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 48e ust. 5 ustawy.⁶

Współczynnik korygujący, o którym mowa w ust.1, wypłaca się świadczeniodawcy kwartalnie, w formie ryczałtu, w wysokości 2200 PLN za każde 100 osób, które wypełniły ankietę i zrealizowały badania w ramach programu „Profilaktyka 40 PLUS” po 1 lipca 2022 r., i które znajdują się na liście świadczeniodawcy według stanu na pierwszy dzień miesiąca kwartału, za który rozliczany jest współczynnik korygujący.⁷

⁶ Zarządzenie Nr 61/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna

⁷ Zarządzenie Nr 79/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna

Załącznik 4. Realizacja badań bilansowych

Tabela 29. Realizacja bilansów zdrowia u 5-7 latków w podziale na OW NFZ w latach 2021-2023

OW NFZ	2021		2022		2023	
	Liczba unikalnych osób	Krotność	Liczba unikalnych osób	Krotność	Liczba unikalnych osób	Krotność
Dolnośląski	9 457	9 631	10 792	11 039	10 973	11 233
Kujawsko-Pomorski	10 284	10 435	10 493	10 643	10 449	10 613
Lubelski	10 775	10 935	10 306	10 449	11 037	11 171
Lubuski	7 038	7 138	6 600	6 668	6 286	6 367
Łódzki	9 912	10 031	9 858	10 129	10 051	10 176
Małopolski	21 179	21 431	19 347	19 566	21 073	21 266
Mazowiecki	22 831	23 102	22 151	22 450	24 203	24 552
Opolski	4 231	4 279	4 445	4 477	4 919	4 957
Podkarpacki	11 573	11 712	11 333	11 445	11 915	12 029
Podlaski	7 736	7 861	8 758	8 917	9 549	9 724
Pomorski	12 994	13 166	13 343	13 550	14 270	14 440
Śląski	20 418	20 636	20 440	20 673	20 622	20 864
Świętokrzyski	4 936	4 995	4 514	4 575	4 939	4 978
Warmińsko-Mazurski	7 431	7 487	7 682	7 770	8 089	8 196
Wielkopolski	14 017	14 168	16 498	16 723	17 469	17 697
Zachodniopomorski	7 536	7 671	7 428	7 544	7 391	7 497
Suma	182 329	184 678	183 968	186 618	193 212	195 760