



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS

Raport analityczny
DMiOSZ.47.1.2026

Data ukończenia: 19.03.2026 r.

Wykaz wybranych skrótów

AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CaReHigh	ang. <i>Cascade Screening and Registry for High Cholesterol</i>
CBA	analizy kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>)
CCA	analiz konsekwencji kosztów (ang. <i>cost consequences analysis</i>)
CCS	ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CEA	analiz efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
CES	Sekwencjonowanie eksomu klinicznego (ang. <i>clinical exome sequencing</i>)
CMA	analiz minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CPCA	ang. <i>Canadian Pediatric Cardiology Association</i>
CPSS	ang. <i>Child-Parent Screening Service</i>
CUA	analiz użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DALY	lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
DLCN	ang. <i>Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic</i>
EAS	ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>
EBAC	ang. <i>European Board for Accreditation in Cardiology</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence-Based Medicine</i>)
EBM	niem. <i>Einheitlicher Bewertungsmaßstab</i>
EPSDT	ang. <i>Early and Periodic Screening, Diagnostic, and Treatment</i>
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i>
FEL	Forum Ekspertów Lipidowych
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HAS	fr. <i>La Haute Autorité de santé</i>
HD	analiza heterodupleksów(ang. <i>Heteroduplex analysis</i>)
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinną (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HICC	ang. <i>The Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaboration</i>
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10 (ang. <i>the International Classification of Diseases, Tenth Revision</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICRM US	ang. <i>Institute of Cardiology and Regenerative Medicine, University of Latvia</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

JACC	ang. <i>Journal of The American College of Cardiology Expert Panel</i>
LDL/LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LRFH	ang. <i>Latvian Registry of Familial Hypercholesterolemia</i>
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MBS	ang. <i>Medicare Benefits Schedule</i>
MEDPED	ang. <i>Make Early Diagnosis to Prevent Early Death</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>next generation sequencin</i>)
NHS	ang. <i>The National Health Service</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLA	ang. <i>National Lipid Assocation</i>
OPŚ	Odwrócona Piramida Świadczeń
P/LP	wariant patogenny/prawdopodobnie patogenny (ang. <i>pathogenic/likely pathogenic</i>)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSCUH	ang. <i>Cardiology Centre of Pauls Stradins Clinical University Hospital</i>
PSZ	Podstawowy System Zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej
PTK i PTGC	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RFLP	polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (ang. <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SSCP	polimorfizm konformacji jednoniciowych (ang. <i>Single-Strand Conformation Polymorphism</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TERCET	ang. <i>TERtiary Cardiological cEnTer</i>
VUS	warianty genów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. <i>variants of uncertain significance</i>)
WES	sekwencjonowanie całego eksomu (ang. <i>whole-exome sequencing</i>)
WGS	sekwencjonowanie całego genomu (ang. <i>whole-genome sequencing</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie.....	8
3. Przedmiot i historia zlecenia.....	18
4. Analiza problemu decyzyjnego	20
4.1. Problem zdrowotny.....	21
4.2. Wytyczne kliniczne	26
4.2.1. Metodyka	26
4.2.2. Opis	26
4.2.3. Podsumowanie.....	37
4.3. Oceniana technologia medyczna.....	40
4.4. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce	41
4.5. Alternatywne technologie medyczne.....	41
4.6. Populacja docelowa.....	42
5. Analiza kliniczna	43
5.1. Metodyka przeglądu systematycznego.....	43
5.2. Charakterystyka włączonych badań	44
5.3. Wyniki badań.....	44
5.4. Ograniczenia.....	45
5.5. Podsumowanie.....	46
6. Rejestry kliniczne	47
6.1. Rejestry polskie	47
6.2. Rejestry zagraniczne	48
6.3. Podsumowanie.....	52
7. Opinie ekspertów klinicznych	54
7.1. Informacje ogólne.....	54
7.2. Opinie ekspertów	54
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	58
8.1. Metodyka	58
8.2. Opis rekomendacji refundacyjnych w wybranych krajach.....	58
8.3. Podsumowanie.....	62
9. Przegląd analiz ekonomicznych	63
9.1. Metodyka	63
9.2. Wyniki.....	63
9.3. Podsumowanie.....	64

10.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	66
11.	Skutki finansowane dla systemu ochrony zdrowia	70
11.1.	Metodyka analizy.....	70
11.2.	Założenia analizy.....	70
11.3.	Liczba badań genetycznych.....	71
11.4.	Wyniki analizy	71
11.5.	Ograniczenia analizy	72
12.	Propozycja kryteriów do badania.....	74
13.	Kluczowe wnioski	75
14.	Piśmiennictwo.....	77
15.	Spis tabel i rysunków.....	81
16.	Załączniki	82
Załącznik 1.	Strategia wyszukiwania badań.....	82
Załącznik 2.	Diagram selekcji badań.....	84
Załącznik 3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	85
Załącznik 4.	Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych	86
Załącznik 5.	Diagram selekcji badań ekonomicznych	88

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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), 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 2024 r., poz. 930 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 2025 r., poz. 907 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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane (nie dotyczy) stanowiące tajemnicę przedsiębiorcy i dane stanowiące tajemnicę refundacyjną.

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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4 –4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)² oraz art. 30b ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 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 (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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 2025 r., poz. 907 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 2025 r., poz. 907 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: dane osobowe.

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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (dd.mm.rrrr) i znak pisma zlecającego:

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30.10.2025 r. i 25.07.2025 r. znak: DLG.7000.70.2025.MK.

Pełna nazwa zlecenia:

Przygotowanie analizy świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” realizowane jest w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.07.2025 r.; znak: DLG.7000.70.2025.MK dotyczącego przeglądu oraz przeprowadzenia analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w uzupełnieniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30.10.2025 r.; znak DLG.781.5.2025.PM w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń: „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” oraz „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.).

Tryb zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, 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
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca: Minister Zdrowia

2. Streszczenie

Cel opracowania analitycznego

Niniejszy raport realizowany jest w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 25.07.2025 r.; znak: DLG.7000.70.2025.MK dotyczącego przeprowadzenia analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w uzupełnieniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30.10.2025 r.; znak DLG.781.5.2025.PM w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczeń: „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” oraz „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.).

W ramach zlecenia znak: znak DLG.781.5.2025.PM dot. małych i średnich paneli celowanych NGS Minister Zdrowia przekazał dodatkowy materiał, który odnosi się również do hipercholesterolemii rodzinnej (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2024 r.). Zlecenie dot. małych i średnich paneli celowanych NGS obejmuje wyłącznie **choroby rzadkie o podłożu germinalnym**, natomiast analizowane świadczenie „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” dotyczy szerszej populacji pacjentów (jedynie homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej jest chorobą ultraradką, natomiast postać heterozygotyczna jest dziedziczną chorobą występującą z dużą częstością tj. ok. 1:250 przypadków). Uwzględniając powyższe, aby w pełni ocenić zastosowanie badania genetycznego NGS w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18. roku życia przeprowadzono odrębną analizę HTA dla tego wskazania. Tym samym analiza obejmuje zasadność rozszerzenia wskazań dla procedury sekwencjonowanie NGS – małe panele celowane (do 40 genów) o badania w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18. roku życia.

Ponadto niniejsze świadczenie opieki zdrowotnej „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” zostało zgłoszone przez ekspertów w ramach prac nad Odwróconą Piramidą Świadczeń i jest analizowane w kontekście prowadzonych prac w zakresie przygotowania przez AOTMiT propozycji wspólnej kategoryzacji badań genetycznych w chorobach nowotworowych i nienowotworowych.

Analiza problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to najczęstsza choroba monogenowa, klasyfikowana w ICD-10 pod kodem E78.1, charakteryzuje się utrzymującym się od urodzenia znacznym podwyższeniem stężenia LDL-cholesterolu. Nieleczona prowadzi do przedwczesnej miażdżycy oraz zwiększonego ryzyka zawału serca i chorób sercowo-naczyniowych, dlatego wymaga wczesnej diagnostyki i leczenia przez całe życie. Choroba dziedziczna jest głównie autosomalnie dominująca i wynika najczęściej z mutacji w genach LDLR, APOB, PCSK9. Wyróżnia się dwie postaci FH:

- HeFH (heterozygotyczna) – najczęstsza, o umiarkowanym przebiegu,
- HoFH (homozygotyczna) – rzadka, ciężka, z bardzo wysokim poziomem cholesterolu i ryzykiem wczesnych powikłań sercowych.

HoFH występuje u 1/160 000–1/300 000 osób, natomiast HeFH u 1/250 osób. W Polsce opisano dotychczas jedynie kilka przypadków HoFH, a wykrywalność HeFH pozostaje bardzo niska (4–5%). Obraz kliniczny HeFH u dzieci jest zwykle bezobjawowy, natomiast u dorosłych mogą pojawiać się charakterystyczne objawy, takie jak żółtaki ścięgien czy rąbek starczy rogówki. W HoFH objawy mogą wystąpić już w pierwszych miesiącach życia. FH istotnie zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i incydentów sercowo-naczyniowych oraz przedwczesnego zgonu.

Diagnostyka FH obejmuje wywiad, ocenę czynników rodzinnych, badania profilu lipidowego oraz badania genetyczne. Podejrzanie FH stawia się na podstawie fenotypu – podwyższonego stężenia LDL-C (≥ 130 mg/dl w dwóch badaniach) i dodatniego wywiadu rodzinnego oraz objawów, jeśli występują. W populacji polskiej do postawienia diagnozy (prawdopodobnej lub pewnej) stosuje się kryteria Simon Broome Register Group (najbardziej praktyczne podejście w populacji pediatrycznej) i DLCN (pewna, prawdopodobna, możliwa FH), z modyfikacją dostosowaną do populacji pediatrycznej. Jednak stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2024 (dalej PTK) wskazuje, że kryteria DLCN bez uwzględnienia badania genetycznego mają niską czułość, przy stosunkowo wysokiej swoistości. Natomiast do postawienia pewnej diagnozy FH wg kryteriów Simon Broome Register Group konieczne jest wykonanie badania genetycznego.

Od 2025 r. w ramach rocznych badań bilansu zdrowia dziecka w wieku 5–7 lat z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, wprowadzono badanie przesiewowe w kierunku FH, obejmujące oznaczenie cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, trójglicerydów oraz cholesterolu nie HDL.

Choć wytyczne wskazują, że podejrzanie FH można postawić na podstawie obrazu klinicznego to wartością dodaną testowania genetycznego jest możliwość postawienia pewnej diagnozy we wczesnym wieku, a w konsekwencji bardziej precyzyjna stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również przeprowadzenie diagnostyki kaskadowej wśród wszystkich potencjalnie zagrożonych krewnych.

Leczenie FH obejmuje modyfikację stylu życia i wczesne włączenie farmakoterapii. U dzieci zaleca się dietę, regularną aktywność fizyczną, kontrolę masy ciała. Leczenie statynami rozważa się zwykle w wieku 6–10 lat. W przypadku pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną FH po spełnieniu określonych kryteriów, w tym m. in. z całkowitą nietolerancją statyn dostępne jest leczenie ewolokumabem lub alirokumabem dla pacjentów z heterozygotyczną FH w ramach programu lekowego. Pacjenci powinni pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego (pediatra, endokrynolog, dietetyk, psycholog, pielęgniarka).

Jak najwcześniejsza diagnostyka zaburzeń lipidowych pozwala na zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

Stanowisko PTK przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi wskazuje, że wykonywanie badań genetycznych w kierunku FH (dotyczy populacji ogółem) jest uzasadnione z uwagi na:

- o niską czułość kryteriów diagnostycznych Lipid Clinic Network (ang. Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic, DLCN)
- o nie wszystkie osoby z FH charakteryzują się znacznie podwyższonym stężeniem LDL-C, ale niezależnie od stężenia LDL-C osoby z wariantami P/LP FH mają wyższe ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy (ASCVD) niż osoby z tym samym stężeniem LDL-C bez obecności przyczynowych wariantów FH;
- o powszechne stosowanie statyn prowadzi do rzadszego występowania „klasycznego” fenotypu FH, który obejmuje obecność żółtaków ścięgien i łuku rogówki;
- o rodzaj patogennego wariantu FH przekłada się na ryzyko rozwoju ASCVD – ryzyko jest wyższe u osób z wariantami LDLR null niż u osób z wariantami LDLR non-null, a także z wariantami patogennymi APOB i PCSK9;
- o FH jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, więc znalezienie wariantu patogennego umożliwia skuteczną diagnostykę kaskadową;
- o badanie genetyczne pozytywnie wpływa na rozpoczęcie leczenia obniżającego stężenie lipidów, jego skuteczność i przestrzeganie terapii.

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 11 dokumentów dotyczących diagnostyki rodzinnej hipercholesterolemii. W wytycznych wskazano, że diagnostyka FH wśród dzieci i dorosłych opiera się głównie na podstawie kryteriów fenotypowych, obejmujących ocenę i monitorowanie stężenia cholesterolu LDL, wywiad osobisty i rodzinny oraz cechy kliniczne (np. żółtaki, przedwczesne CAD). Stosowane są także ustrukturyzowane kryteria lub ich

adaptacje – m. in. the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), Simon Broome. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wskazuje, że najbardziej praktycznym podejściem w populacji pediatrycznej jest podejście opracowane przez Simona Brooma (FEL 2024). Większość rekomendacji podkreśla konieczność jak najwcześniejszego wykrywania zaburzeń lipidowych również w grupie osób z podwyższony ryzykiem rodzinnym wskazując, że jest to kluczowy element dla podjęcia właściwej opieki nad pacjentem. Jednakże wytyczne z poszczególnych krajów różnią się pod względem rekomendowanego wieku i kryteriów dodatkowych określających czas rozpoczęcia badań przesiewowych, w tym uwzględniających badania genetyczne u dzieci.

We wszystkich analizowanych dokumentach wskazano istotną rolę badań genetycznych w diagnostyce FH, jednak w większości nie wskazując rekomendowanej konkretnej metody, którą powinny badania zostać wykonane.

We wszystkich dokumentach wytycznych wskazano, że zakres badania genetycznego powinien obejmować geny **LDLR**, **APOB**, **PCSK9**, a jeżeli jest to możliwe, również geny związane z fenokopiami FH, takie jak: **LDLRAP1**, **LIPA**, **APOE**, **ABCG5** i **ABCG8**. W części wytycznych podkreślono, że badania genetyczne nie są konieczne do rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej. Są natomiast wskazane w przypadku podejrzenia FH lub rozpoznania klinicznego, wspierając prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych u członków rodziny oraz pozwalają na stratyfikację ryzyka. Jeśli ich wykonanie nie jest jednak możliwe, diagnozę należy postawić na podstawie kryteriów fenotypowych (NLA 2026, CCS/CPCA 2022, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021, ESC/EAS 2019, CCS 2018).

Wykonywanie badań genetycznych **zalecane jest** w ramach spersonalizowanego postępowania klinicznego (PTK i PTGC 2024), należy wykonać je u osób z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem FH, a także u krewnych obciążonych ryzykiem FH (Sousa 2020). Polskie stanowisko PTK i PTGC 2024 zaleca badania genetyczne:

- u dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL ≥ 190 mg/dl, z co najmniej jednym krewnym pierwszego stopnia dotkniętym podobną chorobą lub z przedwczesną CAD lub gdy wywiad rodzinny nie jest znany,
- u dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL ≥ 250 mg/dl przy braku wtórnej przyczyny dodatkowego wywiadu rodzinnego,
- u pacjentów z klinicznym podejrzeniem FH na podstawie badania fizykalnego – żółtaki ścięgien w każdym wieku i/lub obwódka starcza rogówki w wieku poniżej 45 lat.

Ponadto w stanowisku PTK i PTGC 2024 oraz amerykańskim konsensusie JACC 2018 wskazano, że badania genetyczne **można rozważyć**:

- u dzieci z utrzymującym się (≥ 2 pomiary) poziomem LDL ≥ 160 mg/dl (bez widocznej wtórnej przyczyny hipercholesterolemii), u których co najmniej u jednego z rodziców stwierdza się poziom LDL ≥ 190 mg/dl lub występuje obciążenie rodzinne w wywiadzie hipercholesterolemią i przedwczesną CAD,
- u dorosłych, u których nie są dostępne wyniki poziomu LDL sprzed leczenia, ale u których występuje osobista historia przedwczesnej CAD oraz obciążający wywiad rodzinny obejmujący hipercholesterolemię i przedwczesną CAD oraz u dorosłych z hipercholesterolemią bez widocznej wtórnej przyczyny, z obciążającym wywiadem rodzinnym.

Polskie stanowisko wskazuje, że w przypadku ujemnych wyników należy okresowo badania NGS powtarzać z uwagi na poszerzającą się wiedzę na temat korelacji genotypowo-fenotypowych (PTK i PTGC 2024).

W czterech dokumentach **nie zaleca się stosowania paneli obejmujących jedynie ograniczony** zestaw wariantów w obrębie genu LDLR, wprost wskazując, że **kompleksowe sekwencjonowanie/NGS jest niezbędne/optymalne** do zapewnienia dokładnej diagnozy genetycznej (NLA 2026, PTK i PTGC 2024, EAS 2023, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021). W wytycznych EAS 2023 wskazano, że obecnie panele NGS są powszechnie stosowane w diagnostyce HoFH, jednak ostatecznie zostaną zastąpione przez wysokoprzepustowe sekwencjonowanie egzomu lub genomu.

Badania genetyczne w kierunku FH, zgodnie z analizowanymi wytycznymi, powinny być zlecane, wykonywane i interpretowane w warunkach poradni zaburzeń lipidowych/kardiologicznej/genetycznej (PTK i PTGC 2024, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021, ESC/EAS 2019, CCS 2018).

Opis ocenianej technologii medycznej/świadczenia zdrowotnego

Metoda sekwencjonowania następnej generacji (NGS) to wysokoprzepustowa technika umożliwiająca jednoczesną analizę tysięcy do milionów cząsteczek DNA lub RNA, zapewniając znacznie większą czułość i dokładność niż tradycyjna metoda Sangera. Polega na odczytywaniu sekwencji nukleotydów z precyzją do pojedynczej zasady, co czyni ją kluczowym narzędziem w diagnostyce chorób genetycznych, szczególnie tych o dużej heterogeniczności klinicznej i genetycznej. NGS jest szczególnie użyteczne, gdy potencjalnych genów kandydujących jest wiele, brak jest jednoznacznej korelacji genotyp–fenotyp lub analizowane geny są duże.

Wyróżnia się trzy główne typy NGS: panele celowane (małe, średnie, duże), sekwencjonowanie eksomu (WES/CES) oraz sekwencjonowanie całego genomu (WGS). Jakość wyników zależy od parametrów technicznych, takich jak głębokość i pokrycie sekwencjonowania (np. $\geq 25\times$ dla WGS, $\geq 80\times$ dla WES, $\geq 100\times$ dla paneli genowych; pokrycie $\geq 95-98\%$).

Technologia NGS diagnostyce hipercholesterolemii rodzinnej, umożliwia identyfikację mutacji w licznych genach związanych z chorobą (m.in. LDLR, APOB, PCSK9, ABCG5/8, LDLRAP1, APOE, LPL). W przeciwieństwie do metod tradycyjnych potrafi wykryć rzadkie, złożone oraz nietypowe warianty genetyczne. Jej zastosowanie pozwala na szybkie potwierdzenie mutacji u pacjenta, bardziej precyzyjną stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego oraz na rozpoczęcie screeningu kaskadowego w rodzinie, co zwiększa wykrywalność FH i umożliwia wczesne wdrożenie leczenia zarówno u pacjentów jak i krewnych z mutacją.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne

Niniejsze świadczenie zostało zgłoszone przez ekspertów w toku projektu pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń”. Na podstawie raportu analitycznego AOTMiT pn. „Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (opracowanie analityczne na potrzeby Ministerstwa Zdrowia w ramach projektu: „Odwrócona Piramida Świadczeń” z dnia 18 czerwca 2025 r.) Prezes AOTMiT wydał opinię. Prezes m.in. uznał potrzebę dodatkowych konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz płatnikiem publicznym celem doprecyzowania zakresu świadczeń, miejsca jego realizacji lub zasad finansowania w odniesieniu do 29 analizowanych świadczeń zdrowotnych w tym badań genetycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” co do których brak jest jednoznacznych zaleceń wytycznych klinicznych, a także istnieją ograniczenia co do populacji i zakresu badań, w kontekście ich uwzględnienia w pakietach AOS w ramach projektu OPS.

Alternatywne technologie medyczne

Do genów związanych z występowaniem FH należą między innymi: LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9, ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, APOA5, APOC2, LPL. W przypadku gdy nie jest znana mutacja u członków rodziny wykonanie badania genetycznego metodą NGS pozwala wykonać panel genowy ukierunkowany na ww. geny w celu identyfikacji tego, który jest odpowiedzialny za chorobę. NGS wykrywa mutacje punktowe, małe insercje/delecje, warianty *splice-site* m. in. w LDLR, APOB, PCSK9. Panele NGS zapewniają szerokie pokrycie genów i wysoką wykrywalność zmian FH.

Oprócz paneli wielogenowych możliwe jest wykonanie testów ukierunkowanych na konkretny – znany wariant mutacji lub testów analizujących niewielką liczbę wariantów patogennych w FH. Badania takie jak sekwencjonowanie metodą Sangera, które jest klasyczną metodą sekwencjonowania pojedynczych egzonów/genów najczęściej stosowane jest w przypadku, gdy znany jest wariant patogenny FH u krewnego I lub II stopnia. W takiej sytuacji wystarczające może być przeprowadzenie badania genetycznego ukierunkowanego na ten konkretny gen metodami prostszymi i tańszymi niż NGS. MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) to metoda, która wykrywa duże delecje i duplikacje w genach związanych z FH i często jest wykorzystywana jako uzupełnienie badania NGS.

Większość wytycznych nie wskazuje metody genetycznej rekomendowanej do identyfikacji mutacji. W czterech z 11 wytycznych nie zaleca się stosowania paneli obejmujących jedynie ograniczony zestaw wariantów w obrębie genu LDLR, wprost wskazując, że kompleksowe sekwencjonowanie/NGS jest niezbędne/optymalne do zapewnienia dokładnej diagnozy genetycznej.

W opinii ekspertów klinicznych „badanie genetyczne z zastosowaniem metody NGS stanowi obecnie złoty standard diagnostyczny w wykrywaniu hipercholesterolemii rodzinnej, umożliwiając wykrycie zarówno mutacji o charakterze

SNV (ang. *Single Nucleotide Variants* – warianty pojedynczego nukleotydu), jak i CNV (ang. *Copy Number Variant* – warianty liczby kopii). Ich identyfikacja w niektórych przypadkach może być związana z koniecznością potwierdzenia obecności wariantu SNV metodą Sanger, a wariantu CNV metodą MLPA.”

Podsumowując komparatory dla panelu celowanego NGS stanowiąc mogą strategię etapowej diagnostyki, w tym z wykorzystaniem metod takich jak sekwencjonowanie metodą Sanger, MLPA.

Wybór populacji docelowej

Populacja, której dotyczy zlecenie obejmuje dzieci i młodzież poniżej 18 r. ż. z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej. Wytyczne europejskie ESC&EAS wskazują, że testy genetyczne powinny być wykonywane w dzieciństwie od 5. roku życia, jako element diagnostyki i kaskadowego badania rodzin. Przegląd pozostałych wytycznych wskazuje na zróżnicowany wiek, od którego zaleca się wykonywanie badań. Jednakże należy podkreślić, że hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą dziedziczną i wczesne wykrycie pozwala po pierwsze wdrożyć skuteczne postępowanie terapeutyczne a także zidentyfikować krewnych, którzy również mogą być obciążeni chorobą – w tym przede wszystkim krewnych I i II stopnia.

Analiza kliniczna

Metodyka

W wyniku wyszukiwania systematycznego do analizy włączono 2 badania – Klancar 2015, Luirink 2019

Charakterystyka badań pierwotnych

Do badania Klancar 2015 włączono 272 dzieci z narodowego, powszechnego programu przesiewowego w wieku 5 lat (średnia wieku: $7,3 \pm 3,1$ lat) z podwyższonym stężeniem TC >6 mmol/l (231,7 mg/dl) lub podwyższonym stężeniem TC >5 mmol/l (193,1 mg/dl) oraz dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnych powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji tej wykonano badanie NGS obejmujące sekwencjonowanie regionów kodujących i promotorowych genów LDLR, PCSK9, APOE oraz część eksonu 26 genu APOB.

Populację badania Luirink 2019 stanowili pacjenci w wieku 0-19 lat (średnia wieku $9,6 \pm 3,6$ lat) zidentyfikowani podczas skriningu kaskadowego z potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem HeFH (przynajmniej jeden patogenny wariant w genie LDLR wykryty w badaniu kaskadowym z zastosowaniem metody PCR) oraz stężeniem LD-C $> 8,36$ mmol/L). W populacji tej wykonano badanie NGS obejmujące sekwencjonowanie 29 genów, w tym: ABCA1, ABCG5, ABCG8, APOA5, APOB, CYP27A1, CYP7A1, LDLR, LDLRAP1, LMF1, LPL, MTTP, PCSK9.

Wyniki badań

U 57% dzieci (155 dzieci), u których wykonano badanie NGS w badaniu **Klancar 2015** potwierdzono genetyczne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej. Warianty patogenne (heterozygotyczne) związane z FH zidentyfikowano u 38,6% dzieci (105 dzieci) w genie LDLR oraz u 18,4% dzieci (50 dzieci) w genie APOB. U żadnego dziecka nie wykryto wariantów patogennych w genie PCSK9. Oszacowany na podstawie uzyskanych wyników oraz wartości dotyczących częstości występowania FH w populacji (1:500) szacowany odsetek wykrywania FH w programie badań przesiewowych prowadzonych w latach 2009–2013 (5 lat) wyniósł – 53,6% (95% CI: 34,5%–72,8%).

Heterozygotyczne patogenne warianty zidentyfikowane metodą PCR w badaniu **Luirink 2019** w ramach skriningu kaskadowego zostały potwierdzone metodą NGS u wszystkich pacjentów z HeFH (n=43). U żadnego z 43 pacjentów nie zidentyfikowano dodatkowych patogennych wariantów w genach LDLR ani APOB. U 2 spokrewnionych pacjentów wykryto mutację typu „gain-of-function” w genie PCSK9 (c.658G>A, p.Ala220Thr). Istotnym ograniczeniem odnalezionych badań jest brak grupy kontrolnej oraz rozbieżność w zakresie liczby ocenianych w panelu genów.

Rejestry kliniczne

Na świecie funkcjonuje szereg rejestrów dedykowanych pacjentom z hipercholesterolemią rodzinną (FH), obejmujących zarówno populacje krajowe, jak i międzynarodowe. Rejestry te stanowią kluczowe narzędzie w doskonaleniu diagnostyki, monitorowaniu wyników leczenia oraz rozwoju badań nad FH. Ich wspólną cechą jest systematyczne

gromadzenie danych klinicznych, demograficznych, rodzinnych oraz laboratoryjnych, co umożliwi ocenę praktyki klinicznej i identyfikację luk w opiece nad pacjentami.

Rejestry międzynarodowe

Globalne rejestry, takie jak HICC (pacjenci z HoFH) oraz EAS FHSC (pacjenci z HoFH i HeFH), integrują dane z wielu krajów, pozwalając na analizę dużych populacji pacjentów z HoFH i HeFH, tym samym dokładne i wiarygodne określenie występowania schorzenia oraz porównywanie praktyk terapeutycznych między regionami.

Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration to globalny rejestr, który w ramach badania przekrojowego przeanalizował dane dzieci i młodzień poniżej 18. roku życia z kliniczną lub genetyczną diagnozą HeFH w okresie od 1.10. 2015 r. do 31.01.2021 r. pochodzące z 48 krajów, w tym również z Polski. Główne wyniki badania wskazują, że mediana wieku w momencie rejestracji w rejestrze wynosiła 9,6 lat (IQR 5,8–13,2). U 89,9% włączonych osób ostatecznie potwierdzono genetycznie diagnozę rodzinnej hipercholesterolemii, a u 10,1% postawiono diagnozę kliniczną. Diagnoza genetyczna była częstsza u dzieci i nastolatków z krajów o wysokich dochodach (92,4%) niż u dzieci i nastolatków z krajów o niskich dochodach. Objawy fizyczne związane z rodzinną hipercholesterolemią, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby sercowo-naczyniowe były rzadkie. W porównaniu z diagnostyką genetyczną, stosowanie niedostosowanych kryteriów klinicznych przeznaczonych dla osób dorosłych i opierających się na bardziej skrajnych fenotypach może spowodować, że 50–75% dzieci i nastolatków z rodzinną hipercholesterolemią nie zostanie zidentyfikowanych.

Rejestry polskie

Rejestr Hipercholesterolemii Rodzinnej w Polsce został utworzony na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej. Akt ten ustanowił ramy prawne funkcjonowania rejestru, określając zarówno podmiot odpowiedzialny za jego prowadzenie – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, jak i zasady gromadzenia, przetwarzania oraz udostępniania danych medycznych. Utworzenie rejestru stanowiło element odpowiedzi systemu ochrony zdrowia na szeroko udokumentowany problem niedodiagnozowania hipercholesterolemii rodzinnej w populacji polskiej. Dane pacjentów z FH zbierane są również w ramach rejestru pacjentów kardiologicznych TERCET prowadzonego w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu od 2006 r. Rolę rejestru pełni również System Monitorowania Programów Terapeutycznych NFZ w ramach którego zbierane są dane kliniczne o pacjentach (dorosłych i dzieciach) zakwalifikowanych do programu lekowego B. 101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25).

Rejestry krajowe zagraniczne

W wielu krajach funkcjonują krajowe rejestry FH, m. in. USA (CASCADE FH® Registry – Clinical), Wielkiej Brytanii (The Simon Broome register, Paediatric FH Register), Kanadzie (FH Canada), Niemczech (CaReHigh), Łotwie (LRFH), Francji (REFERCHOL), Czechach (MedPed Database). Rejestry te mają kluczowe znaczenie w zakresie organizacji opieki nad pacjentami na poziomie lokalnym.

W większości krajów rejestry zawierają dane zarówno dla dorosłych jak i dzieci. Wyjątek stanowi Wielka Brytania, w której zidentyfikowano odrębny rejestr dla populacji pediatrycznej, który powstał, w odpowiedzi na zalecenia NICE, w 2012 r., jego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii obniżającej poziom cholesterolu, stan zdrowia i rozwój młodych osób z FH.

Zakres danych gromadzonych w ramach rejestrów obejmuje najczęściej: informacje demograficzne, szczegóły dotyczące rozpoznania klinicznego i/lub genetycznego, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych, historię rodzinną, stosowaną farmakoterapię oraz dane dotyczące zdarzeń klinicznych. Zebrany materiał umożliwia prowadzenie badań obserwacyjnych, analiz porównawczych oraz tworzenie zaleceń praktyki klinicznej. W części rejestrów wskazano również na gromadzenie danych z zakresu wykonywania testów genetycznych (HICC, EAS FHSC, REFERCHOL). Wspólnym elementem większości rejestrów jest wdrażanie i ocena skuteczności badań kaskadowych, które stanowią najefektywniejszą metodę wykrywania nowych przypadków FH.

Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano opinie od 3 konsultantów krajowych: w dziedzinie kardiologii dziecięcej, laboratoryjnej genetyki medycznej oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej.

Zasadność finansowania badania ze środków publicznych

Eksperti kliniczni podkreślają, że finansowanie badania genetycznego NGS w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci jest uzasadnione ze względu na możliwość wczesnej identyfikacji chorych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia i stylu życia, co może zapobiec powikłaniom sercowo-naczyniowym. W opinii konsultanta krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej badania genetyczne stanowią jedyne skuteczne potwierdzenie rodzinnej hipercholesterolemii i odróżnienie jej od innych hipercholesterolemii. Zdaniem konsultanta krajowego w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej z uwagi na trwające prace dotyczące przygotowania katalogu badań genetycznych w AOS, świadczenie będzie mieścić się w kategorii małego panelu NGS i nie powinno stanowić odrębnej technologii wymagającej oddzielnej procedury. W opinii ekspertki utworzenie osobnej procedury dla FH mogłoby prowadzić do niepotrzebnej fragmentacji katalogu świadczeń i powielania technologii diagnostycznych.

Trafność metody diagnostycznej wnioskowanego badania

Wszyscy eksperci (3/3) zgodnie wskazują, że najbardziej trafną metodą diagnostyczną w kierunku FH u dzieci jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Metoda NGS umożliwia jednoczesną analizę najważniejszych genów odpowiedzialnych za hipercholesterolemię rodzinną. Panel genowy obejmujący geny LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 i APOE odpowiada obowiązującym standardom diagnostycznym. Eksperti podkreślają wysoką czułość NGS w wykrywaniu wariantów punktowych oraz małych insercji i delecji. W diagnostyce, w tym różnicowej dodatkową wartość stanowi analiza genów ABCG5, ABCG8, APOB, APOA5, APOC2, GPIHBP1, LMF1 oraz LPL.

Szacowana liczebność populacji docelowej

Konsultant krajowa w dziedzinie kardiologii dziecięcej zaznacza, że w Polsce na hipercholesterolemię rodzinną choruje kilka tysięcy dzieci. Ekspertka jednocześnie wskazuje, że dokładna liczba kwalifikujących się dzieci będzie możliwa do oszacowania dopiero po wprowadzeniu przesiewu lipidowego w bilansie 6-latka. Konsultant krajowa w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej szacuje, że rocznie do badania NGS kwalifikować się może około **300–500 pacjentów**. Zdaniem ekspertki liczba ta może rosnąć wraz z rozwojem diagnostyki i programów wykrywania rodzinnego. W opinii konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej liczbę dzieci kierowanych na badanie można szacować na około 150-200 dzieci rocznie.

Kryteria włączenia i wykluczenia do badania

Eksperti wskazują, że do badania powinny być kwalifikowane dzieci z utrzymującym się podwyższonym LDL-C oraz z dodatnim wywiadem rodzinnym. Włączenie do badania uzasadnia także potrzeba diagnostyki kaskadowej w rodzinach z potwierdzonymi mutacjami. Kryteria wykluczenia obejmują wtórne przyczyny hipercholesterolemii, takie jak niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy czy choroby wątroby.

Poradnie specjalistyczne kierujące na badania

Zdaniem ekspertów świadczenie powinno być realizowane w poradniach genetycznych, endokrynologicznych, diabetologicznych, metabolicznych oraz – w zakresie interpretacji wyników – z udziałem poradni genetycznej.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W ramach analizy wytycznych refundacyjnych zidentyfikowano informacje dotyczące finansowania diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży przy użyciu testów genetycznych, w tym szczególnie NGS, dla Wielkiej Brytanii, Francji, Austrii, Czech, Niemiec, USA. W Wielkiej Brytanii, Czechach i Niemczech oraz USA uwzględniono metodę NGS, natomiast w Australii określono jedynie zakres badanych genów, bez wskazania metody. W USA refundacja badań genetycznych zależy od konkretnego ubezpieczyciela oraz spełniania określonych kryteriów klinicznych. Rekomendowane panele genetyczne najczęściej obejmują geny LDLR, PCSK9 i APOB, oraz inne dodatkowe geny w zależności od kraju. W części państw, tj. Wielkiej Brytanii, Czechach, Niemczech prowadzone są programy przesiewowe u dzieci w kierunku FH oparte na testach genetycznych w ściśle określonej populacji. We Francji badania

NGS u dzieci nie są refundowane, jednak HAS wydało pozytywną opinię w zakresie tworzenia programów badań przesiewowych w kierunku FH, w tym uwzględniających badania genetyczne wskazując, że obszar ten zostanie uwzględniony przy tworzeniu wytycznych klinicznych.

Przegląd analiz ekonomicznych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia, tj. odnoszących się jednocześnie do populacji pediatrycznej (≤ 18 r.ż.) z podejrzeniem FH lub rozpoznaniem HeFH oraz do interwencji w postaci paneli celowanych NGS. Główne ograniczenia dostępnych badań obejmowały: analizę populacji mieszanych wiekowo, brak możliwości wyodrębnienia wyników dla dzieci, ocenę szerokiej strategii badań przesiewowych zamiast konkretnych technologii diagnostycznych oraz niedostateczne raportowanie rodzaju zastosowanych testów genetycznych.

Dostępne dowody koncentrują się przede wszystkim na szerokich strategiach identyfikacji przypadków, w tym kaskadowym screeningu FH, często w połączeniu z oznaczeniami lipidowymi lub ogólnymi testami genetycznymi. Wyniki wskazują, że strategie obejmujące badanie krewnych osób z rozpoznaniem FH mogą być potencjalnie efektywne kosztowo, jednak skuteczność zależy od organizacji programu i stosowanych metod diagnostycznych. Ponadto dostępne dane wskazują, że powszechne badania przesiewowe w wybranych grupach wiekowych, a także połączenie wczesnego screeningu dzieci i dalszego badania członków rodziny w przypadku zidentyfikowania mutacji, mogą stanowić potencjalnie efektywne kosztowo podejścia na poziomie populacyjnym, choć szczegółowe porównania i jednoznaczne wnioski są ograniczone.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania

Warunki realizacji oraz finansowania badań genetycznych w kierunku chorób metabolicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej określają:

- o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.);
- o Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ z 2019 r. poz. 167 z późn. zm.).

Zgodnie z rozporządzeniem finansowaniu podlegają, w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych, „**Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji**” przy czym kryteria kwalifikacji do świadczenia obejmują „**choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych)**”. Jednocześnie diagnostyka i leczenie pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej odbywa się w ramach poradni metabolicznych, poradni endokrynologicznych oraz poradni diabetologicznych. Tym samym kryterium to nie jest możliwe do spełnienia „*per se*”. Z informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z uwagi na konieczność potwierdzenia badaniami genetycznymi rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej diagnostyka genetyczna zaburzeń lipidowych u dzieci jest realizowana w laboratoriach genetycznych w zakresie finansowania pokrywającego z hospitalizacji pacjentów lub na podstawie skierowania z poradni specjalistycznych (AOS) w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej w kierunku chorób nienowotworowych (SOK).

W związku z powyższym, celem oceny obecnej skali finansowania badań genetycznych w przedmiotowej populacji uwzględniono dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ pozyskane za lata 2019- październik 2025 obejmujące realizację świadczeń (produktów rozliczeniowych) 5.10.00.0000043 „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” finansowanych w ramach SOK u dzieci do 18 roku życia z rozpoznaniem głównym ICD-10 „E78.0 Czysta hipercholesterolemia”. Analiza objęta pacjentów w następujących zakresach (produkty kontraktowe):

- o badania genetyczne - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia (11.1210.160.02);

- o badania genetyczne (11.1210.053.02);
- o badania genetyczne – świadczenia udzielane osobom do ukończenia 18. roku życia (świadczenia finansowane odrębnie w PSZ) (11.1210.600.02).

Łącznie, we wszystkich trzech zakresach, w latach 2019–2025 sprawozdano realizację świadczeń obejmujących kompleksową diagnostykę genetyczną chorób nienowotworowych z uwzględnieniem badań cytogenetycznych i molekularnych u 627 unikalnych pacjentów, łączna wartość sprawozdana świadczeń wynosiła 1,18 mln zł., a łączna wartość rozliczona świadczeń – 1,04 mln zł.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. poz. 584) w części III „Warunki realizacji porad patronażowych oraz badań bilansowych, w tym badań przesiewowych” w lp. 8 „Roczne obowiązkowe przygotowanie przedszkolne” pkt 13 została dodana zapis: "13) badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej z uwzględnieniem badań: cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy, cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana).", Tym samym do koszyka świadczeń gwarantowanych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (tzw. „bilansu 6-lątka”) wprowadzone zostało obowiązkowe przesiewowe badanie lipidogramu mające na celu zidentyfikowanie dzieci z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej. Powyższe w kolejnych latach będzie wiązać się ze zwiększoną liczbą dzieci kierowanych do poradni specjalistycznych oraz wymagających potwierdzenia molekularnego rozpoznania celem wdrożenia właściwej terapii hipolipemizującej.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2027–2029). Z uwagi na brak możliwości realnego oszacowania obecnych kosztów diagnostyki genetycznej w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej w analizie przedstawiono koszty finansowania badań genetycznych w formie małego celowanego panelu genetycznego NGS dla szacowanej populacji docelowej („scenariusz nowy”).

Szacowana liczba pacjentów (badań) w latach 2027–2029 w wariantach podstawowym wynosi:

- o w 1 roku analizy: 300
- o w 2 roku analizy: 400
- o w 3 roku analizy: 500

Finansowanie badań genetycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u pacjentów w wieku do 18 roku życia w analizowanej populacji wiąże się kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy w ramach wariantu podstawowego.

Koszty w latach 2027–2029 wariantu podstawowego wynoszą odpowiednio:

- o w 1 roku analizy: 560 700,00 zł;
- o w 2 roku analizy: 747 600,00 zł;
- o w 3 roku analizy: 934 500,00 zł.

Wyniki analizy wrażliwości, zarówno w wariantach minimalnym, jak i maksymalnym, również wskazują, na wzrost kosztów w kolejnych latach analizy. Koszty i wynoszą odpowiednio:

- o wariant minimalny: 1. rok: 448 560,00 zł, 2. rok: 598 080,00 zł, 3. rok: 747 600,00 zł.
- o wariant maksymalny: 1. rok: 672 840,00 zł, 2. rok: 897 120,00 zł, 3. rok: 1 121 400,00 zł.

Wzrost ten wynika ze wzrostu prognozowanej liczby pacjentów.

Podsumowanie i kluczowe wnioski

- o Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to choroba monogenowa, skutkująca dożywotnim podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C) i ryzykiem przedwczesnej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). Nieleczona FH powoduje 10-krotny wzrost ryzyka CAD. FH w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest

relatywnie częsta, natomiast w postaci homozygotycznej (HoFH) jest zaliczana do chorób rzadkich. Rokowanie w nieleczzonej HoFH jest złe, a przeważająca część osób umiera przed ukończeniem 30. r.ż.

- Szacunkowe dane wskazują, że w populacji polskiej częstość występowania HeFH wynosi ok. 1:250 osób w wieku od 20–79 lat.
- Objawy kliniczne obserwowane u dorosłych z hipercholesterolemią rodzinną są rzadkie u dzieci i młodzieży, dlatego rozpoznanie w tej grupie wiekowej powinno opierać się na pomiarze stężenia LDL-C a w przypadku nieprawidłowych wyników i z uwzględnieniem historii rodzinnej powinno opierać się na potwierdzeniu genetycznym. Natomiast w rodzinach, w których wykryto patogenny wariant genetyczny, dzieci powinny zostać objęte diagnostyką molekularną, niezależnie od aktualnych wartości parametrów lipidowych.
- Identyfikacja osób z FH w dzieciństwie i wczesne rozpoczęcie leczenia obniżającego poziom lipidów może znacząco zmniejszyć ryzyko przedwczesnego wystąpienia ASCVD, umożliwiając długość życia porównywalną z populacją ogólną, w przeciwieństwie do rodziców lub dziadków dotkniętych tą chorobą, u których FH diagnozuje się głównie po wystąpieniu ASCVD.
- Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Amerykańskiej Akademii Pediatrii zaleca się wykonywanie badań profilu lipidowego już u: dzieci w wieku > 2 lat u których rodziców zdiagnozowano hipercholesterolemię rodzinną lub u dzieci > 2 lat z niejasną historią rodzinną, u których występują inne czynniki ryzyka. Ponadto wiele wytycznych zaleca badania przesiewowe. W Polsce badania oparte na przeprowadzeniu badania lipidogramu prowadzone są w ramach bilansu 6-latka.
- We wszystkich analizowanych wytycznych wskazano, że zakres badania genetycznego powinien obejmować geny LDLR, APOB, PCSK9, a jeżeli jest to możliwe, również geny związane z fenokopiami FH, takie jak: LDLRAP1, LIPA, APOE, ABCG5 i ABCG8.
- Eksperti kliniczni uznają za zasadne wprowadzenie niniejszego wskazania do katalogu badań genetycznych obejmujących sekwencjonowanie metodą NGS – małe panele celowane. Wskazali, że na badania genetyczne powinny być kierowane dzieci z klinicznym podejrzeniem choroby (np. podwyższone LDL-C, dodatni wywiad rodzinny). Znaczącą część populacji docelowej stanowić będą pacjenci kierowani do poradni specjalistycznych w ramach badania przesiewowego wprowadzonego w ramach tzw. „bilansu zdrowia 6-latka”.
- Diagnostyka FH u dzieci i młodzieży przy użyciu NGS jest refundowana w Wielkiej Brytanii, Czechach i Niemczech oraz USA, natomiast w Australii nie określono metody genetycznej objętej refundacją wskazując jedynie zakres genów. Rekomendowane panele genetyczne najczęściej obejmują geny LDLR, PCSK9 i APOB, oraz inne dodatkowe geny w zależności od kraju. W części państw, tj. Wielkiej Brytanii, Czechach, Niemczech prowadzone są programy przesiewowe u dzieci w kierunku FH oparte na testach genetycznych w ściśle określonej populacji.
- Badania metodami biologii molekularnej, w tym sekwencjonowanie finansowane jest ze środków publicznych w ramach kompleksowej diagnostyki chorób nienowotworowych we wskazaniu „choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych)”. Z uwagi na realizację diagnostyki i leczenia pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej w poradniach chorób metabolicznych, endokrynologicznych oraz diabetologicznych kryterium to nie odnosi się do hipercholesterolemii rodzinnej.
- Eksperti wskazują, że diagnostyka genetyczna zaburzeń lipidowych u dzieci jest realizowana w laboratoriach genetycznych w zakresie finansowania pokrywanego z hospitalizacji pacjentów lub na podstawie skierowania z poradni specjalistycznych (AOS) w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej w kierunku chorób nienowotworowych (SOK).
- Finansowanie badań genetycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u pacjentów do 18. roku życia będzie wiązać się kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) na poziomie od 560,7 tys. zł do 934,5 tys. zł.
- Na dzień przekazania niniejszego raportu Agencja jest w trakcie prac dotyczących wyceny poszczególnych badań/produktów rozliczeniowych w ramach zlecenia dotyczącego *Przeglądu oraz przeprowadzenia analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych*, stąd też uwzględnioną w analizie wpływu na budżet wycenę dla badania należy traktować jako wstępną.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiot zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia (pismo z dnia 30.10.2025 r.; znak DLG.781.5.2025.PM oraz 30.10.2025 r.; znak: DLG.7000.70.2025.MK w nawiązaniu do zlecenia MZ z dnia 25.07.2025 r.; znak: DLG.7000.70.2025.MK) jest analiza świadczenia „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS”.

„Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” było jednym z 52 świadczeń zdrowotnych dedykowanych diagnostyce i leczeniu chorób układu dokrewnego u dzieci i osób dorosłych na poziomie AOS, które były analizowane na zlecenie Ministra Zdrowia w 2025 r. (pismo z dn. 09.05.2025 r. znak: DLG.72.2.2025.MK) i wskazane w dokumencie AOTMiT pn. „Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Opracowanie analityczne na potrzeby Ministerstwa Zdrowia w ramach projektu: „Odwrócona Piramida Świadczeń”.

Niniejsze świadczenie zostało zgłoszone przez ekspertów w toku projektu pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń”, dalej OPŚ. Wykaz nowych świadczeń z zakresu diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, został wypracowany w ramach projektu OPŚ, której celem jest przeniesienie ciężaru realizacji świadczeń z lecznictwa szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz podstawowej opieki zdrowotnej. Projekt ten zakłada zmianę struktury udzielanych świadczeń na rzecz trybu ambulatoryjnego, co ma na celu zwiększenie efektywności systemu ochrony zdrowia. W ramach zlecenia dotyczącego przygotowania opinii przez Prezesa AOTMiT, Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o wskazanie, które spośród 52 świadczeń ujętych w przekazanym wykazie powinny zostać uwzględnione w procesie dalszego opiniowania i ewentualnej zmiany systemowej, a które z nich nie powinny stanowić przedmiotu wspólnych dalszych prac nad stworzeniem warunków organizacyjno-prawnych umożliwiających realizację założeń projektu „Odwrócona Piramida Świadczeń”.

Niniejsze zlecenie realizowane jest również w ramach uzupełnienia zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” oraz „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W ramach przedmiotowego zlecenia Minister Zdrowia przekazał dodatkowy materiał, który odnosi się również do hipercholesterolemii rodzinnej (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2024 r.). Zlecenie dot. małych i średnich paneli celowanych NGS obejmuje wyłącznie **choroby rzadkie o podłożu germinalnym**, natomiast analizowane świadczenie „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” dotyczy szerszej populacji pacjentów (jedynie homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej jest chorobą ultraradką, natomiast postać heterozygotyczna jest dziedziczną chorobą występującą z dużą częstością tj. ok. 1:250 przypadków). Uwzględniając powyższe, aby w pełni ocenić zastosowanie badania genetycznego NGS w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia przeprowadzono odrębną analizę HTA dla tego wskazania. Tym samym analiza obejmuje zasadność rozszerzenia wskazań dla procedury sekwencjonowanie NGS – małe panele celowane (do 40 genów) o badania w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia.

W ramach zlecenia dotyczącego „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” nie przekazano Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji
Spotkania i korespondencja z interesariuszami	
6.03.2026 r.	Agencja przesała pisma z prośbą o opinię do następujących konsultantów krajowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej; ○ prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej; ○ prof. dr hab. n. med. Bożena Werner – Konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej; ○ prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska – Konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej; ○ dr hab. n. med. Edyta Borkowska – Konsultant krajowy w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej.

Data	Przedmiot korespondencji
9.03.2026 r.	Zorganizowano spotkanie z Panią ██████████ – endokrynologiem dziecięcym, diabetologiem dziecięcym, pediatrą, która była autorką opisu problemu zdrowotnego i propozycji świadczenia w ramach zlecenia dotyczącego OPŚ.
12.03.2026 r.	Zorganizowano spotkanie z Panią ██████████ – lekarzem specjalistą w dziedzinie endokrynologii, pediatrii oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej.
13.03.2026 r.	Prof. dr hab. n. med. Bożena Werner – Konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej przekazała AOTMiT opinię do przedmiotowego zlecenia.
17.03.2026 r.	Dr hab. n. med. Edyta Borkowska – Konsultant krajowy w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej przekazała AOTMiT opinię do przedmiotowego zlecenia.
18.03.2026 r.	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak – Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej przekazał AOTMiT opinię do przedmiotowego zlecenia.

4. Analiza problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest ocena na potrzeby Ministra Zdrowia świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” w kontekście prowadzonych prac w zakresie przygotowania przez AOTMiT propozycji ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych w chorobach nowotworowych i nienowotworowych. Przegląd dotyczy całego obszaru finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych i nienowotworowych, a także uwzględnia wszystkie rodzaje/zakresy świadczeń: leczenie szpitalne w trybie stacjonarnym i ambulatoryjnym, programy lekowe i ambulatoryjną opiekę specjalistyczną i ma na celu wypracowanie wspólnej kategoryzacji badań genetycznych.

„Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” było jednym z 52 świadczeń zdrowotnych dedykowanych diagnostyce i leczeniu chorób układu dokrewnego u dzieci i osób dorosłych na poziomie AOS, które były analizowane na zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dn. 09.05.2025 r. znak: DLG.72.2.2025.MK).

Raport AOTMiT pn. „Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Opracowanie analityczne na potrzeby Ministerstwa Zdrowia w ramach projektu: „Odwrócona Piramida Świadczeń” wskazywał na następujące kwestie:

- Wstępna analiza międzynarodowych wytycznych wskazała, że badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18. roku życia jest zalecane jako element potwierdzenia rozpoznania lub w przypadkach diagnostycznie niejednoznacznych (jako badanie II rzutu). Może być również przydatne w diagnostyce kaskadowej członków rodzin probanta. Badanie to może, ale nie musi, być częścią programów przesiewowych. Analizowane dokumenty nie definiowały szczegółowo metody badania genetycznego.
- W wyniku przeprowadzonej analizy dostępności propozycji nowych świadczeń, zawartych w załączniku do przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, ustalono, że badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 r.ż. (NGS) znajduje się w obowiązującym rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [„badanie metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” w przypadku „s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych)” Zał. nr 2, cz. I, lit. M, lp. 913–916)].
- Obecnie badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej, uwzględniające oznaczenie: cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, triglicerydów, cholesterolu nie-HDL (wartość wyliczana), prowadzone jest w POZ w ramach świadczenia gwarantowanego „Roczne obowiązkowe przygotowanie przedszkolne”.
- Niniejsza analiza odnosi się do zasadności uwzględnienia wskazania: hipercholesterolemia rodzinna w katalogu badań genetycznych: sekwencjonowanie NGS – panele celowane małe – w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Ponadto w ramach zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń:

- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi” oraz
- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi”

jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej otrzymano dodatkowy materiał, który odnosił się również do hipercholesterolemii rodzinnej (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2024 r.). Jednakże z uwagi na zakres zlecenia dot. małych i średnich paneli celowanych NGS wyłącznie w **chorobach rzadkich o podłożu germinalnym**, analizowane świadczenie „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” nie mieści się w pełni zakresie ww. zlecenia tj. hipercholesterolemia rodzinna nie jest chorobą rzadką (jedynie jej homozygotyczna postać jest chorobą ultraradką natomiast heterozygotyczna jest dziedziczną chorobą występującą z dużą częstością tj. ok. 1:250 przypadków).

Uwzględniając powyższe, aby w pełni ocenić zastosowanie badania genetycznego NGS w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18. roku życia przeprowadzono odrębną analizę HTA.

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10 E78: *Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie*

E78.0 *Czysta hipercholesterolemia*

E78.1 *Hipercholesterolemia rodzinna*

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) to choroba uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się, utrzymującym się przez całe życie, znacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) od urodzenia. Długotrwała ekspozycja na wysokie stężenie LDL-C wykazuje znacznie zwiększone ryzyko przedwczesnej miażdżycy oraz incydentów sercowo-naczyniowych, w tym choroby wieńcowej i zawału serca. Choroba ma charakter przewlekły, wymaga wczesnego rozpoznania i leczenia przez całe życie³.

Etiologia i patogeneza

Hipercholesterolemia rodzinna stanowi najczęstszą chorobą monogenową, najczęściej dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, tzn. można ją odziedziczyć po jednym z rodziców. Przyczyną jej występowania są mutacje w genach odpowiedzialnych za prawidłowy metabolizm LDL-C, przede wszystkim za proces wiązania i usuwania LDL-C z krwiobiegu. Najczęściej identyfikuje się mutacje w genie receptora LDL (LDLR) lub apolipoproteiny B (APOB) lub genie konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin 9*, PCSK9), rzadziej w innych genach. Zmiany te prowadzą do zaburzonego funkcjonowania receptora LDL lub jego ligandu, czego konsekwencją jest podwyższone stężenie LDL-C i trwała hipercholesterolemia.

Z uwagi na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci choroby: heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) i homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH), różniące się ciężkością obrazu klinicznego oraz dynamiką progresji choroby⁴.

Rozpoznanie

Rozpoznanie hipercholesterolemii opiera się na wywiadzie lekarskim oraz badaniach fizykalnych, laboratoryjnych i genetycznych, w zależności od wieku pacjenta.

U dzieci FH można **podejrzewać** w co najmniej trzech sytuacjach:

- rozpoznana lub podejrzenie HeFH w rodzinie (na podstawie kryteriów klinicznych/genetycznych),
- rodzinna historia przedwczesnej choroby układu krążenia (przed 55. r.ż. u mężczyzn i 60 r.ż. u kobiet),
- zdiagnozowana pierwotna hipercholesterolemia u jednego z rodziców⁵.

Podejrzenie FH u dzieci stawia się na podstawie fenotypu – podwyższony poziom cholesterolu LDL i wywiad rodzinny wskazujący na przedwczesną chorobę wieńcową i podwyższone stężenie cholesterolu LDL. U dzieci stężenie **LDL-C \geq 130 mg/dl** (2 badania, w odstępie 4 tygodniowym), po wykluczeniu wtórnych przyczyn hipercholesterolemii, wskazuje na

³ Chora, J. R., Iacocca, M. A., Tichý, L., Wand, H., Kurtz, C. L., Zimmermann, H., Leon, A., Williams, M., Humphries, S. E., Hooper, A. J., Trinder, M., Brunham, L. R., Costa Pereira, A., Jannes, C. E., Chen, M., Chonis, J., Wang, J., Kim, S., Johnston, T., Soucek, P., ... *ClinGen Familial Hypercholesterolemia Expert Panel* (2022). *The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification*. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 24(2), 293–306. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012>.

⁴ Myśliwiec, M., Walczak, M., Matecka-Tendera, E., Dobrzańska, A., Cybulska, B., Filipiak, K., Mazur, A., Jarosz-Chobot, P., Szadkowska, A. (2013). *Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży*. *Endokrynol. Ped.*, 12/2013;3(44):85-94. DOI: 10.18544/EP-01.12.03.1461.

⁵ Banderali, G., Capra, M.E., Biasucci, G. et al. (2022) *Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges*. *Ital J Pediatr* 48, 115. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01257-y>.

prawdopodobieństwo wystąpienia FH u dziecka. Podkreśla się jednak, że złotym standardem w diagnostyce FH u dzieci jest badanie genetyczne^{6,7}.

W populacji polskiej w diagnostyce FH wykorzystuje się zaadaptowane kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) oraz Simon Broome Register. Jednakże stanowisko PTK 2024 wskazuje, że kryteria DLCN bez uwzględnienia badania genetycznego mają niską czułość, przy stosunkowo wysokiej swoistości. W populacji pediatrycznej najbardziej praktyczne podejście stanowią kryteria opracowane przez Simon Broome Register Group. Kryteria te nie uwzględniają objawów klinicznych pacjenta, ponieważ rzadko występują one u dzieci z HeFH⁸. Do postawienia rozpoznania pewnej hipercholesterolemii rodzinnej wg kryteriów Simon Broome Register Group konieczne jest potwierdzenie mutacji w określonych genach.

Tabela 1. Kryteria Simon Broome Register Group

Kryterium	Opis
Kryterium A	Stężenie cholesterolu całkowitego > 290 mg/dl (> 7,5 mmol/l) u dorosłych Stężenie cholesterolu całkowitego > 260 mg/dl (> 6,7 mmol/l) u dzieci < 16 lat LUB LDL-C > 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l) u dorosłych LDL-C > 155 mg/dl (> 4,0 mmol/l) u dzieci < 16 lat
Kryterium B	Żółtaki ścięgien u pacjenta lub żółtaki ścięgien u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia
Kryterium C	Potwierdzone genetycznie występowanie mutacji genu LDLR, rodzinnej wadliwej APOB-100 lub mutacji PCSK9
Kryterium D	Wywiad rodzinny w kierunku występowania zawału mięśnia sercowego przed ukończeniem 50. roku życia u krewnego drugiego stopnia lub przed ukończeniem 60. roku życia u krewnego pierwszego stopnia
Kryterium E	Wywiad rodzinny w kierunku podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego >290 mg/dl (>7,6 mmol/l) u dorosłego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia Wywiad rodzinny w kierunku podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego >260 mg/dl (>6,7 mmol/l) u dziecka, brata lub siostry w wieku 16 lat lub młodszych
Rozpoznanie	
Pewne	A i B lub C
Prawdopodobne	A i D lub A i E

[Opracowanie własne AOTMiT]

Jak wskazują wytyczne ujemny wynik badania genetycznego nie wyklucza jednoznacznie hipercholesterolemii rodzinnej, gdyż wynika to z ograniczonej czułości dostępnych testów oraz obecności wariantów o niejednoznacznym znaczeniu klinicznym.

Ważne miejsce w diagnostyce FH zajmują przesiewowe badania kaskadowe przeprowadzane w rodzinach pacjentów, u których zdiagnozowano FH. Badania kaskadowe polegają na zidentyfikowaniu pacjenta z FH (probanda) oraz aktywnym wykonaniu badań poziomu cholesterolu, badań genetycznych lub obu tych metod u wszystkich potencjalnie zagrożonych krewnych. Po zidentyfikowaniu probanta, badania kaskadowe rozpoczyna się od krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci). Jeśli podczas badania FH zostanie zidentyfikowany wariant patogeny u rodzica, jak najwięcej krewnych z jego strony powinno zostać przebadanych (w tym krewni II i III stopnia dla probanta). Każdy nowy przypadek FH wykryty podczas badania kaskadowego staje się probantem dla szerszego kaskadowania, co prowadzi do zwiększenia liczby wykrytych przypadków⁹.

W Polsce w ramach bilansu zdrowia wykonywanego na etapie rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego w 2025 r. wprowadzono badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej z uwzględnieniem badań: cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, trójglicerydy, cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana). Celem

⁶ Banderali, G., Capra, M.E., Biasucci, G. et al. (2022) Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr* 48, 115. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01257-y>.

⁷ Myśliwiec, M., Hennig, M., Bandura, M. (2025). Algorytm postępowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami lipidowymi dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. *Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku. Dokument rekomendowany przez konsultant krajową w dziedzinie medycyny rodzinnej dr hab. Agnieszka Mastalerz-Migas, prof. UMW.*

⁸ Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Archives of medical science: AMS*, 20(6), 1741–1753. <https://doi.org/10.5114/aoms/196329>.

⁹ Knowles, J. W., Rader, D. J., & Khoury, M. J. (2017). Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. *JAMA*, 318(4), 381–382. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8543>.

wprowadzenia niniejszego badania przesiewowego było wczesne wykrywanie hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci. Badania biochemiczne, w tym cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, trójglicerydy, cholesterol nie-HDL 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, przy czym do 2025 r. nie stanowią badań przesiewowych, jako element bilansu zdrowia w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej. Świadczenie obejmuje badanie przesiewowe w populacji w wieku 5-7¹⁰.

W przypadku występowania wskazań klinicznych pacjent powinien zostać objęty opieką poradni specjalistycznej diabetologicznej, endokrynologicznej lub chorób metabolicznych.

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi wskazuje, że wykonywanie badań genetycznych w kierunku FH jest uzasadnione z uwagi na:

- Niską czułość kryteriów diagnostycznych Lipid Clinic Network (DLCNC, *Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic*)
- nie wszystkie osoby z FH charakteryzują się znacznie podwyższonym stężeniem LDL-C, ale niezależnie od stężenia LDL-C osoby z wariantami P/LP FH mają wyższe ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy (ASCVD) niż osoby z tym samym stężeniem LDL-C bez obecności przyczynowych wariantów FH;
- powszechne stosowanie statyn prowadzi do rzadszego występowania „klasycznego” fenotypu FH, który obejmuje obecność żółtaków ścięgien i łuku rogówki;
- rodzaj patogennego wariantu FH przekłada się na ryzyko rozwoju ASCVD – ryzyko jest wyższe u osób z wariantami LDLR null niż u osób z wariantami LDLR non-null, a także z wariantami patogennymi APOB i PCSK9;
- FH jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, więc znalezienie wariantu patogennego umożliwia skuteczną diagnostykę kaskadową;
- badanie genetyczne pozytywnie wpływa na rozpoczęcie leczenia obniżającego stężenie lipidów, jego skuteczność i przestrzeganie terapii.¹¹

Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

U dzieci i młodzieży FH zwykle przebiega bezobjawowo, typowe cechy fizyczne występują rzadko, a obecność jednego lub więcej jest niemal patognomoniczna. Incydenty sercowo-naczyniowe w dzieciństwie są sporadyczne, jednak u dzieci z FH obserwuje się zmiany czynnościowe i morfologiczne w ścianie naczyń. Grubość kompleksu intima-media (dwóch wewnętrznych warstw ściany tętnicy – błony wewnętrznej (intima) i środkowej (media)) tętnicy szyjnej oraz rozszerzenie zależne od przepływu – są odpowiednio zwiększone i upośledzone u dzieci z HF¹².

Typowe cechy fizyczne u osób z HeFH pojawiają się zazwyczaj w 3.–5. dekadzie życia. Mogą one obejmować kępki żółtaki ścięgien na prostownikach dłoni i stóp, ścięgnach Achillesa oraz rąbek starczy rogówki. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w tej postaci wynosi od 300 mg/dl (7,76 mmol/l) do 500 mg/dl (12,93 mmol/l). W postaci HoFH aktywność receptorów LDL jest niemal całkowicie nieobecna, co skutkuje znacznym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, zazwyczaj osiągającym wartości 700–1200 mg/dl (18,1–31,03 mmol/l). Podwyższone poziomy cholesterolu obserwuje się już u noworodków. Żółtaki skórne mogą pojawiać się w ciągu pierwszych miesięcy życia, natomiast w ścięgnach mają charakter guzków. U młodych osób z HoFH często rozwijają się objawy choroby wieńcowej, uogólnione zmiany miażdżycowe w tętnicach obwodowych, zwężenie zastawki aortalnej oraz schorzenia naczyniowo-mózgowe. Na właściwe rozpoznanie mogą naprowadzić zarówno charakterystyczne zmiany skórne i ścięgnowe, jak i dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych¹³.

¹⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. 2023 poz 1427 z późn. zm.).

¹¹ Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., Krawczyński, M., Latos-Bieleńska, A., Łaczmarska, I., Miszczak-Knecht, M., Płoski, R., Ponińska, J. K., Prejbisz, A., Rubiś, P., Rudnicka, A., Szczatuba, K., Szczygieł, J. A., Własienko, P., Wołczenko, A., Ziencuk-Krajka, A., Ziółkowska, L., & Gil, R. (2024). Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. *Kardiologia polska*, 82(5), 569–593. <https://doi.org/10.33963/v.phj.100490>.

¹² Banderali, G., Capra, M.E., Biasucci, G. et al. (2022) Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr* 48, 115. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01257-y>.

¹³ Myśliwiec, M., Walczak, M., Małeczka-Tendera, E., Dobrzańska, A., Cybulska, B., Filipiak, K., Mazur, A., Jarosz-Chobot, P., Szadkowska, A. (2013). Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Endokrynol. Ped.*, 12/2013;3(44):85-94. DOI: 10.18544/EP-01.12.03.1461.)

Badania wskazują, że osoby z HF mają co najmniej trzykrotnie wyższe ryzyko rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) w porównaniu z osobami nieposiadających patogennych wariantów FH. Wczesne wykrycie, odpowiednie leczenie oraz zdrowy styl życia mogą istotnie zmniejszyć to ryzyko¹⁴.

Zatem niewykryta hipercholesterolemia rodzinna może być przyczyną jednej na dziesięć chorób układu sercowo-naczyniowego u osób poniżej 50. roku życia. Identyfikacja osób z rodzinną hipercholesterolemią w dzieciństwie i wczesne rozpoczęcie leczenia obniżającego poziom lipidów może znacząco zmniejszyć ryzyko przedwczesnego wystąpienia ASCVD, umożliwiając długość życia porównywalną z populacją ogólną, w przeciwieństwie do rodziców lub dziadków dotkniętych tą chorobą, u których hipercholesterolemię rodzinną diagnozuje się głównie po wystąpieniu ASCVD¹⁵.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Homozygotyczna FH (HoFH) jest klasyfikowana jako choroba rzadka, występująca u 1/160 000 do 1/300 000 osób co wynika z dziedziczenia patogennych wariantów od obojga rodziców. Do tej pory w Polsce opisano 6 przypadków HoFH. Natomiast heterozygotyczna FH (HeFH) występuje zdecydowanie częściej. Szacunkowe dane wskazują, że w populacji polskiej częstość występowania HeFH wynosi ok. 1/250 osób w wieku od 20–79 lat, przy czym znikomy odsetek (4–5%) jest świadomy swojej choroby¹⁶.

W 2021 roku Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe w ramach współpracy badawczej nad hipercholesterolemią rodzinną poinformowało, że u dorosłych z hipercholesterolemią rodzinną diagnozę stawiano w wieku od 40 do 49 lat, przy czym u ponad jednej na sześć osób dorosłych rozpoznano już ASCVD. Jednak tylko u 2,1% dorosłych chorobę zdiagnozowano w dzieciństwie lub okresie dojrzewania¹⁷.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej trwa przez całe życie, z uwagi na brak możliwości wyeliminowania przyczyn zaburzeń. Ma ono na celu obniżanie poziomu cholesterolu we krwi, w populacji pediatrycznej do osiągnięcia stężenia LDL-C <130 mg/dl lub redukcji stężenia LDL-C o 30–50%. Terapia powinna zostać wdrożona już w wieku dziecięcym, nie należy jej opóźniać do wieku dorosłego. Leczenie dzieci z FH obejmuje połączenie zdrowego stylu życia oraz terapii farmakologicznej. Modyfikacja stylu życia powinna obejmować wprowadzenie i utrzymanie zdrowej diety, promowanie aktywności fizycznej, utrzymanie prawidłowej masy ciała, zapobieganie narażeniu na bierne palenie tytoniu, a w przypadku młodzieży – bezwzględny zakaz spożywania alkoholu i aktywnego palenia tytoniu. Zmiany te powinny być wdrażane u każdego dziecka >2 r.ż. z poziomem LDL-C >100 mg/dl (> 2,6 mmol/l) i/lub podwyższonym stężeniem triglicerydów (u dzieci <10 lat TG ≥100 mg/dl (≥ 1,1 mmol/l), u dzieci w wieku 10–19 lat TG ≥ 130 mg/dl (≥ 1,5 mmol/l)) [12, 42].

Rozpoczęcie leczenia statynami należy rozważyć u dzieci w wieku 6–10 lat. Ponadto pacjenci wraz z rodziną powinni pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego, w skład którego wchodzi m.in. lekarz (pediatra, diabetolog i/lub endokrynolog, specjalista chorób metabolicznych) psycholog, dietetyk, personel pielęgniarski¹⁸. W Polsce w październiku 2025 r. wdrożono program lekowy B.101 „Leczenie pacjentów zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, którego celem jest leczenie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi, w tym dorosłych pacjentów z heterozygotyczną lub homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, dorosłych pacjentów z bardzo wysokim i ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną lub homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną po spełnieniu dodatkowych kryteriów klinicznych. Celem programu jest obniżenie poziomu lipidów u pacjentów

¹⁴ Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Archives of medical science: AMS*, 20(6), 1741–1753. <https://doi.org/10.5114/aoms/196329>.

¹⁵ EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) (2021). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* (London, England), 398(10312), 1713–1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3).

¹⁶ Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Archives of medical science: AMS*, 20(6), 1741–1753. <https://doi.org/10.5114/aoms/196329>.

¹⁷ EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) (2021). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* (London, England), 398(10312), 1713–1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3).

¹⁸ Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Archives of medical science: AMS*, 20(6), 1741–1753. <https://doi.org/10.5114/aoms/196329>.

spełniających określone kryteria, u których tradycyjne metody leczenia (dieta, maksymalna tolerowana dawka statyn) okazały się nieskuteczne lub nietolerowane. W programie stosowane są leki podskórne, dzięki którym możliwe jest obniżenie cholesterolu LDL. Program obejmuje dzieci z HoFH oraz HeFH, które mają potwierdzoną diagnozę hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali *Dutch Lipid Clinic Network*, tj. >8 punktów w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) albo na podstawie badania genetycznego w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH). W ramach programu lekowego u pacjentów w wieku 10–18 lat spełniających kryteria włączenia do programu można stosować ewolokumab, a u dzieci z HeFH w wieku 8–18 lat alirokumab¹⁹.

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.19).

4.2. Wytyczne kliniczne

4.2.1. Metodyka

W dniach 9–10.02.2026 r. w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących badania genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży, przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne na stronach internetowych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, wybranych organizacji i instytucji zajmujących się EBM i HTA oraz w innych dostępnych źródłach. Wyszukiwanie przeprowadzono z zastosowaniem różnych kombinacji następujących słów kluczowych: *next generation sequencing*, *next-generation sequencing*, *NGS*, *hypercholesterolemia*, *familial hypercholesterolemia*, *FH*.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarkach google.com oraz Google Scholar (<https://scholar.google.com/>).

4.2.2. Opis

Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
<p>NLA 2026²⁰</p> <p><i>National Lipid Assocation</i></p> <p>Stany Zjednoczone Ameryki</p>	<p>Konsensus ekspertów klinicznych z NLA w zakresie hipercholesterolemii rodzinnej (aktualizacja), uwzględnia szczególne grupy odbiorców, w tym dzieci.</p> <p><i>Komentarz Analityka: publikacja ma status pre-proof</i></p> <p>Kryteria diagnostyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Narzędzia diagnostyczne takie jak <i>the U.S. Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED)</i>, <i>the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)</i> oraz <i>the Simon-Broome Registry</i> wspierają diagnozę FH, jednak ścisłe przestrzeganie określonego systemu punktacji nie jest wymagane. ○ Diagnoza FH może zostać postawiona na podstawie kryteriów klinicznych lub genetycznych. Można również zastosować kryteria specyficzne dla danego kraju. ○ Wśród osób, u których wykonano badania genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>, FH), brak identyfikowalnego wariantu patogennego nie wyklucza rozpoznania FH. ○ <i>National Lipid Association</i> oraz <i>Family Heart Foundation</i> i <i>the American Academy of Pediatrics</i> zalecają wykonywanie rutynowych badań przesiewowych profilu lipidowego u wszystkich dzieci w wieku 9–11 lat. Wskazaniem do wcześniejszych badań, począwszy od 2. r. ż., jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku hiperlipidemii lub przedwczesnej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). Jeszcze wcześniejsze (<2 lata) wykonywanie badań diagnostycznych zalecane jest w przypadkach, gdy oboje z rodziców chorują na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (HeFH). ○ Wczesne rozpoznanie FH w dzieciństwie jest kluczowe dla podjęcia szybkiej interwencji, jednak odsetek dzieci poddanych testowaniu pozostaje na bardzo niskim poziomie. ○ Diagnostyka FH może zostać przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów klinicznych lub genetycznych, przy czym poszczególne kraje mogą stosować własne, specyficzne zestawy kryteriów. ○ Badania genetyczne nie są konieczne do rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej, ale są wskazane jako narzędzie uzupełniające w przypadku podejrzenia lub rozpoznania klinicznego FH i wspierają prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych u członków rodziny. ○ Dodatni wynik testu genetycznego FH pozwala na jednoznaczne rozpoznanie i przeprowadzenie sprawnych kaskadowych badań krewnych z grupy ryzyka. W przypadku zidentyfikowania wariantów patogennych, wszyscy krewni pierwszego stopnia, powinni zostać przebadani genetycznie niezależnie od fenotypu. Ponadto partnerzy w przypadku planowania ciąży również powinni zostać przebadani. ○ Postępowanie terapeutyczne powinno opierać się na ocenie poziomu podwyższonego cholesterolu LDL, a nie na występowaniu określonych wariantów genetycznych. ○ Optymalny panel badań genetycznych w kierunku FH może obejmować trzy główne geny związane z FH (LDLR, APOB, PCSK9) oraz LDLRAP1, a także APOE i geny związane z fenotypami recesywnymi (LIPA, ABCG5, ABCG8, CYP27A1 i ALB). Większość laboratoriów oferuje panele oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>, NGS) w kierunku FH, w tym analizę delecji/duplikacji (dla LDLR, APOB, PCSK9, +/- LDLRAP1), które mogą być wystarczające dla większości pacjentów.

²⁰ Ahmad, Z., Agarwala A., Cuchel, M., Duell, P. B., Hegele, R., A., Hudgins, L., Jamison, A., Kalra, D., Khera, A., Knowles, J., W., Kullo, I., Morales, A., Rothstein, M., Saseen J., J., Soffer, D., Warden, B., A., Weintraub, W., S., Williams, L., Goldberg, A., C. (2026). Update on familial hypercholesterolemia: an expert clinical consensus from the National Lipid Association, *Journal of Clinical Lipidology*, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2026.01.011>.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nie zaleca się stosowania paneli obejmujących jedynie ograniczony zestaw wariantów w obrębie genu LDLR. Kompleksowe sekwencjonowanie jest niezbędne do zapewnienia dokładnej diagnozy genetycznej i w celu uniknięcia niewykrycia patogennych wariantów, w tym dużych delecji i duplikacji sekwencji. ○ Wśród osób, u których wykonano badania genetyczne w kierunku FH, brak identyfikowalnego wariantu patogennego nie wyklucza rozpoznania FH. Negatywny wynik testu genetycznego na FH nie powinien wykluczać odpowiedniego leczenia FH ani kaskadowych badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii u członków rodziny. ○ Testy genetyczne, w ramach kaskadowych badań przesiewowych, u krewnych pierwszego i drugiego stopnia, są zalecane, jeśli u probanta zidentyfikowano wariant patogenny.
<p style="text-align: center;">PTK i PTGC 2024²¹</p> <p style="text-align: center;">Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka</p> <p style="text-align: center;">Polska</p>	<p>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Badania genetyczne umożliwiają kompleksowe i zindywidualizowane poradnictwo genetyczne dla rodzin, w tym między innymi identyfikację bezobjawowych nosicieli wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych. ○ Rekomenduje się wykonywanie badań genetycznych w ramach spersonalizowanego postępowania klinicznego, stopień przydatności wiedzy o uwarunkowaniach genetycznych różni się w zależności od analizowanej choroby. ○ Dostępne są silne dowody naukowe na znaczenie badań genetycznych w diagnostyce rodzinnej hipercholesterolemii, w odniesieniu do wartości diagnostycznej, wartości prognostycznej, wartości dla procesu terapeutycznego. Dowody naukowe wskazują na odsetek 30-70% pacjentów, u których na podstawie badań genetycznych udaje się zidentyfikować wariant patogenny. (Badania genetyczne w rodzinnej hipercholesterolemii charakteryzują się wysoką wartością diagnostyczną, prognostyczną, mają dużą wartość w procesie terapeutycznym) (najsilniejsze dowody naukowe: +++). ○ Pełna interpretacja wyniku badania genetycznego wymaga zintegrowania danych klinicznych i genetycznych u poszczególnych członków rodziny. ○ Diagnostyka rozpoczyna się od sekwencjonowania panelu genów u probanta metodą NGS. Identyfikacja wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych (<i>ang. pathogenic/likely pathogenic</i>, P/LP) lub wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym (<i>ang. variants of uncertain significance</i>, VUS), po pozytywnym zweryfikowaniu pod kątem segregacji z chorobą w rodzinie, umożliwia ukierunkowanie dalszej diagnostyki i terapii. ○ Ujemny wynik badania genetycznego u probanta nie wyklucza dotychczas postawionej diagnozy, tym samym nie wyklucza jego krewnych z poddania się rutynowym badaniom. ○ Ujemne wyniki badań NGS należy okresowo reanalizować. ○ Badania genetyczne w kierunku FH powinny być zlecane, wykonywane i interpretowane w warunkach poradni zaburzeń lipidowych/kardiologicznej/genetycznej. <p>Badania genetyczne w kierunku FH są zalecane u:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL ≥ 190 mg/dl, z co najmniej jednym krewnym pierwszego stopnia dotkniętym podobną chorobą lub z przedwczesną CAD lub gdy wywiad rodzinny nie jest znany. ○ Dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL ≥ 250 mg/dl przy braku dodatniego wywiadu rodzinnego. ○ Pacjentów z klinicznym podejrzeniem FH na podstawie badania fizykalnego – żółtaki ściągnięte w każdym wieku i/lub obwódka starcza rogówki w wieku poniżej 45 lat. <p>Badanie genetyczne w kierunku FH należy rozważyć u:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl ze stężeniem LDL ≥ 190 mg/dl w szczególności, gdy u co najmniej jednego krewnego I stopnia stwierdza się hipercholesterolemię lub przedwczesną CAD w wywiadzie rodzinnym. ○ Dorosłych bez znanego stężenia LDL-C przed leczeniem, ale z przedwczesną CAD. ○ Dorosłych ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku hipercholesterolemii w wywiadzie rodzinnym oraz przedwczesnej CAD w wywiadzie osobistym lub w wywiadzie rodzinnym. <p>Kaskadowe badania genetyczne pod kątem określonego wariantu (wariantów) zidentyfikowanego u probanta z FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Powinny być zaproponowane wszystkim krewnym pierwszego stopnia probanta ○ Jeśli wykonanie badań u krewnych pierwszego stopnia jest niemożliwe lub krewni pierwszego stopnia odmawiają wykonania badań, badania powinny być zaproponowane krewnym drugiego stopnia.

²¹ Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., Krawczyński, M., Latos-Bieleńska, A., Łaczmajska, I., Miszczak-Knecht, M., Płoski, R., Ponińska, J. K., Prejbisz, A., Rubiś, P., Rudnicka, A., Szczatuba, K., Szczygieł, J. A., Własienko, P., Wołczenko, A., Zienciuk-Krajka, A., Ziółkowska, L., & Gil, R. (2024). Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. *Kardiologia polska*, 82(5), 569–593. <https://doi.org/10.33963/v.phj.100490>.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
<p>FEL 2024²²</p> <p>Forum Ekspertów Lipidowych</p> <p>Rekomendacje</p> <p>Polska</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Badania należy rozpocząć w całej dalszej rodzinie, aż do przebadania wszystkich osób z mogących odziedziczyć dany wariant i zidentyfikowania wszystkich krewnych z FH. <p>Polskie zalecenia w zakresie postępowania w hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży: Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zespół ekspertów zaleca ocenę profilu lipidowego od 6. r.ż. z uwagi na dostęp do programów lekowych inhibitorami PCSK9 (ewolokumab) od 10. r.ż. Rozpoznanie FH w populacji polskiej opiera się na zaadaptowanych kryteriach <i>the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)</i> i <i>Simon Broome Register</i>. Najbardziej praktycznym podejściem w populacji pediatrycznej jest podejście opracowane przez <i>Simon Broome Register</i>. ○ Hipercholesterolemię rodzinną diagnozuje się u dzieci na podstawie kryteriów fenotypowych, w tym podwyższonego stężenia cholesterolu LDL i podwyższonego stężenia LDL w wywiadzie rodzinnym, przedwczesnej choroby wieńcowej i/lub pozytywnego wyniku badań molekularnych. ○ W rodzinach, w których zidentyfikowano wariant patogeny, dzieci powinny zostać poddane badaniom, nawet jeśli ich profile lipidowe wydają się prawidłowe. ○ Testy genetyczne probantów powinny pozwolić na identyfikację wariantów genetycznych zlokalizowanych we wszystkich eksonach i ok. +/- 25 nukleotydach intronowych genów LDLR, APOB i LDLRAP1, fragmentów genów APOB (ekson 26: ok. 10438–10757, ekson 29: ok. 13009–13301) i APOE (ok. 225–521), jak również umożliwić analizę liczby kopii LDLR w celu wykrycia dużych przegrupowań w obrębie genu. ○ Diagnostykę genetyczną należy przeprowadzić u wszystkich członków rodziny pierwszego stopnia (w tym rodziców, rodzeństwa i dzieci probanta) niezależnie od wyników profilu lipidowego, jeśli wykryto wariant patogeny. ○ U niektórych osób z potwierdzoną mutacją może nie występować wysoki poziom cholesterolu. Pacjenci ci i ich rodziny muszą być regularnie monitorowani co 2–5 lat. Z drugiej strony, u części pacjentów z hipercholesterolemią nie stwierdza się wariantów patogeny w genach związanych z FH, co wyklucza autosomalną dominującą hipercholesterolemię lub autosomalną recesywną hipercholesterolemię. Jeśli jednak obraz kliniczny silnie sugeruje FH, pacjenci wymagają takiej samej opieki, jak osoby z genetycznie potwierdzoną chorobą.
<p>EAS 2023²³</p> <p>European Atherosclerosis Society</p> <p>Stanowisko konsensusu (ang. <i>Consensus statement</i>)</p> <p>Europa</p>	<p>Aktualizacja stanowiska European Atherosclerosis Society w sprawie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolaemia</i>, HoFH):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rozpoznanie HoFH – kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> - Kluczowe zalecenie: Nieleczone stężenie cholesterolu LDL >10 mmol/L (>≈400 mg/dL) sugeruje homozygotyczną postać FH (HoFH) i wymaga dalszej diagnostyki w celu potwierdzenia rozpoznania, w tym badań genetycznych. - Dodatkowe kryteria: skórne lub ścięgniste kępki żółte (ang. <i>xanthoma</i>) pojawiające się przed 10. rokiem życia i/lub nieleczone, podwyższone stężenie cholesterolu LDL zgodne z heterozygotyczną FH u obojga rodziców (w postaci digenicznej jeden z rodziców może mieć prawidłowe poziomy LDL, a drugi może mieć poziomy LDL zgodne z HoFH). ○ Rozpoznanie HoFH – kryteria genetyczne: <ul style="list-style-type: none"> - Genetyczne potwierdzenie obecności dwuallelicznych wariantów patogeny lub prawdopodobnie patogeny na różnych chromosomach w genach LDLR, APOB, PCSK9 lub LDLRAP1, albo ≥2 takich wariantów w różnych miejscach. Obecnie powszechnie stosowane są ukierunkowane panele NGS, ostatecznie zostaną zastąpione przez wysokoprzepustowe sekwencjonowanie egzomu lub genomu. ○ Za potwierdzoną diagnozę genetyczną HoFH należy uznać wyłącznie te warianty, które – zgodnie z powszechnie akceptowanymi kryteriami – zostały sklasyfikowane jako „patogenne” lub „prawdopodobnie patogenne”. ○ W przypadku rozbieżności między obrazem klinicznym a wynikiem badania genetycznego należy kierować się fenotypem (obrazem klinicznym). ○ Wytyczne pediatryczne powinny uwzględniać badania przesiewowe lipidogramu noworodków, jeśli u obojga rodziców stwierdzono HeFH lub hipercholesterolemię. <p>Panel ekspertów rekomenduje wdrożenie powszechnych badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej (FH) w populacji pediatrycznej, co w konsekwencji przyczyni się również do zwiększenia wykrywalności przypadków homozygotycznej postaci FH (HoFH).</p>

²² Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Mischczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Archives of medical science : AMS*, 20(6), 1741–1753. <https://doi.org/10.5114/aoms/196329>.

²³ Cuchel, M., Raal, F. J., Hegele, R. A., Al-Rasadi, K., Arca, M., Averna, M., Bruckert, E., Freiburger, T., Gaudet, D., Harada-Shiba, M., Hudgins, L. C., Kayikcioglu, M., Masana, L., Parhofer, K. G., Roeters van Lennep, J. E., Santos, R. D., Stroes, E. S. G., Watts, G. F., Wiegman, A., Stock, J. K., ... Ray, K. K. (2023). 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *European heart journal*, 44(25), 2277–2291. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
<p>CCS / CPCA 2022²⁴</p> <p>Canadian Cardiovascular Society / Canadian Pediatric Cardiology Association</p> <p>Wytyczne kliniczne</p> <p>Kanada</p>	<p>Aktualizacja wytycznych klinicznych dotyczących wykrywania, oceny i leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Komentarz analityka AOTMiT: dokument opiera się na opinii ekspertów i został zatwierdzony przez Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologii Dziecięcej (Canadian Pediatric Cardiology Association).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Identyfikacja i leczenie dyslipidemii w wieku dziecięcym jest kluczowe, szczególnie w populacjach obarczonych podwyższonym ryzykiem, w tym u osób z ciężkimi i trwającymi całe życie dyslipidiami spowodowanymi dziedzicznymi zaburzeniami lipidowymi, takimi jak FH. ○ Identyfikacja i leczenie FH w wieku dziecięcym znacząco zmniejsza, a możliwe że nawet normalizuje, ryzyko sercowo-naczyniowe w życiu dorosłym. ○ Badanie genetyczne, jeśli jest możliwe do wykonania, jest przydatne do postawienia ostatecznego rozpoznania FH i innych genetycznych dyslipidemii. Jednak diagnozę kliniczną można postawić niezależnie od badań genetycznych, korzystając z dostępnych kryteriów niegenetycznych. (Opinia ekspercka). ○ Zasadne jest rozważenie badań genetycznych, gdy podejrzewa się, na podstawie kryteriów klinicznych, FH lub inne monogenowe zaburzenia lipidowe. Należy jednak pamiętać, że choć dostępność badań genetycznych stopniowo się poprawia, nie jest ona powszechna, a wykonanie testów wymaga odpowiedniego personelu z kompetencjami do właściwej interpretacji wyników oraz udzielenia porad pacjentowi i jego rodzinie. Ponadto, choć badania genetyczne pomagają potwierdzić diagnozę i ułatwiają kaskadowy screening, obecnie nie wpływają one na strategię leczenia. ○ Decyzje dotyczące rozpoznania oraz potrzeby wdrożenia leczenia farmakologicznego opierają się na średniej z wyników co najmniej dwóch profili lipidowych wykonanych na czczo, uzyskanych w odstępie co najmniej 2 tygodni, ale nie dłuższym niż 3 miesiące. ○ Ze względu na częstość występowania FH, łatwość jej wykrycia oraz dostępność skutecznych metod leczenia, zaleca się przeprowadzenie powszechnego przesiewowego badania stężenia lipidów (na czczo lub nie, z oznaczeniem cholesterolu innych frakcji niż HDL (ang. <i>non-HDL-C</i>) lub LDL-C)) w pierwszej dekadzie życia (po ukończeniu 2. roku). Powinno mu towarzyszyć kaskadowe badanie członków rodzin w przypadku rozpoznania prawdopodobnej/pewnej FH lub innych monogenowych zaburzeń lipidowych. Badania przesiewowe ukierunkowane (ang. <i>selective screening</i>) należy rozważyć u dzieci z rozpoznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, stanami zwiększającymi to ryzyko lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnej CVD lub dyslipidemii.
<p>FH Australasia Network Consensus Working Group 2021²⁵</p> <p>Wytyczne</p> <p>Australia</p>	<p>Wytyczne dotyczące poprawy opieki nad osobami z hipercholesterolemią rodzinną w Australii.</p> <p>Wybrane zalecenia ogólne oraz dotyczące diagnostyki i oceny dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (1.4) Należy rozważyć przeprowadzenie populacyjnych badań przesiewowych opartych na badaniu stężenia cholesterolu LDL w osoczu >3.5 mmol/L, u dzieci przed okresem dojrzewania (najlepiej między 1. a 2. r. ż., w okresie szczytów ochronnych), co pozwoli na wstępną identyfikację dzieci z FH. [klasa zalecenia: II, poziom dowodów: B] ○ (1.7) <i>The Dutch Lipid Clinic Network</i> (DLCN) powinny być stosowane wyłącznie do postawienia diagnozy fenotypowej FH u dorosłych, najlepiej na podstawie dwóch wartości cholesterolu LDL na czczo, oszacowanych za pomocą wzoru <i>Friedewald's</i> lub testu bezpośredniego. Kryteriów DLCN nie należy stosować u dzieci i młodzieży. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (2.2) Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej (FH) powinno zostać postawione na podstawie kryteriów fenotypowych i badań genetycznych. Jeśli badania genetyczne nie są dostępne, rozpoznanie powinno zostać postawione na podstawie fenotypu. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (2.4) W miarę możliwości należy wykonać badania genetyczne w celu potwierdzenia rozpoznania FH, zwłaszcza jeśli planowane jest wykonanie testów kaskadowych. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (3.1) Przed postawieniem diagnozy FH u osób dorosłych należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (3.2) Dzieci z ksantomami lub innymi znamionami homozygotycznej FH, lub u których występuje ryzyko homozygotycznej FH, powinny zostać przebadane jak najwcześniej, najpóźniej w wieku 2 lat. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: B] ○ (3.3) Należy rozważyć badanie dzieci w wieku od 5 do 10 lat z podejrzeniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolaemia</i>, HeFH) z zastosowaniem strategii fenotypowych i/lub genotypowych. [klasa zalecenia: II, poziom dowodów: B]

²⁴ Khoury, M., Bigras, J. L., Cummings, E. A., Harris, K. C., Hegele, R. A., Henderson, M., ... & McCrindle, B. W. (2022). The detection, evaluation, and management of dyslipidemia in children and adolescents: a Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association clinical practice update. *Canadian Journal of Cardiology*, 38(8), 1168-1179.

²⁵ Watts, G. F., Sullivan, D. R., Hare, D. L., Kostner, K. M., Horton, A. E., Bell, D. A., ... & Nicholls, S. J. (2021). Integrated guidance for enhancing the care of familial hypercholesterolaemia in Australia. *Heart, Lung and Circulation*, 30(3), 324-349.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> ○ (3.7) Badanie genetyczne w kierunku FH powinno być proponowane w celu diagnostyki dzieci, po zidentyfikowaniu wariantu genu chorobotwórczego lub prawdopodobnie chorobotwórczego u rodzica lub krewnych pierwszego stopnia. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: B] ○ (4.3) Diagnostyczne badania genetyczne u dzieci należy rozważyć, gdy rodzice lub krewni pierwszego stopnia są nieznanymi lub nie żyją lub jako część powszechnego programu badań przesiewowych lub jeśli jest to szczególnie konieczne w celu uzyskania dostępu do specjalistycznych terapii FH [klasa zalecenia: 2, poziom dowodów: B] ○ (4.4) Badania genetyczne w kierunku FH należy przeprowadzać w akredytowanym laboratorium, stosując standardowe metody wykrywania patogennych i prawdopodobnie patogennych wariantów genów wpływających na szlak receptora lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), a najlepiej metodą masowego sekwencjonowania równoległego. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (4.5) Warianty wykryte w wyniku badań genetycznych należy klasyfikować zgodnie ze standardami i wytycznymi <i>the American College of Medical Genetics and Genomics</i> lub porównywalną klasyfikacją, a w raporcie należy je opisać, korzystając z aktualnej nomenklatury <i>Human Genome Variation Society</i>. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (4.6) W przypadku braku identyfikacji wariantu patogennego bądź prawdopodobnie patogennego w badaniu genetycznym nie należy wykluczać rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii, zwłaszcza gdy fenotyp kliniczny jednoznacznie sugeruje jej obecność, ponieważ schorzenie może wynikać z niewykrytych dotąd wariantów genetycznych. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (5.2) Badanie genetyczne ukierunkowane na określony wariant jest rozwiązaniem bardziej efektywnym kosztowo niż diagnostyka fenotypowa i powinno być stosowane do przesiewowej oceny członków rodziny po wykryciu w rodzinie wariantu genu o charakterze patogennym lub prawdopodobnie patogennym. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: A] ○ (5.13) Powszechne badania przesiewowe dzieci powinny być uzupełniane testowaniem kaskadowym (odwrotnym), tj. dziecko-rodzic. [klasa zalecenia: I, poziom dowodów: B] <p>Objaśnienia:</p> <p>Klasa zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ I silne zalecenie – Istnieje wysoki poziom pewności, oparty na dostępnych danych, że korzyść netto jest istotna. Sformułowania: należy wykonać (ang. should be performed), można uznać za wyznacznik do stosowania w praktyce (ang. can be trusted to guide practice) ○ II umiarkowane zalecenie – Dostępne dowody wskazują z umiarkowaną pewnością, że korzyść netto jest umiarkowana do znacznej, lub z wysoką pewnością, że korzyść netto jest umiarkowana. Sformułowania: Należy rozważyć (ang. should be considered), można uznać za wiarygodne i przydatne do stosowania w praktyce w większości sytuacji (ang. can be trusted to guide practice in most situations). ○ III słabe zalecenie – Istnieje co najmniej umiarkowana pewność oparta na dowodach, że korzyść netto jest niewielka. Sformułowania: może być rozważone (ang. may be considered), można uznać za wiarygodne w stosowaniu w praktyce, jednak należy zachować ostrożność przy wdrażaniu (ang. can be trusted to guide practice, but care should be taken in its application). <p>Poziom dowodów</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A wysoki – Istnieje wysoki poziom pewności co do oszacowanego efektu interwencji, mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły to oszacowanie. Podstawa oceny: RCT, metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania diagnostyczne wysokiej jakości. ○ B umiarkowany – Dostępne dowody zapewniają umiarkowaną pewność co do oszacowanego efektu, dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność tego oszacowania i mogą je zmienić. Podstawa oceny: wysokiej jakości badania kliniczne/obserwacyjne. ○ C niski – Istnieje niski poziom pewności co do oszacowanego efektu, dalsze badania prawdopodobnie wpłyną na pewność oszacowania i najprawdopodobniej je zmienią. Podstawa oceny: opinia ekspercka oparta na doświadczeniu klinicznym lub argumentacji odwołującej się do pierwszych zasad.
<p>Sousa 2020²⁶</p> <p>Sociedade Portuguesa de Cardiologia</p> <p>Przegląd międzynarodowych wytycznych</p> <p>Portugalia</p>	<p>Zalecenia ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ W stosownych przypadkach lekarze powinni informować pacjentów o mechanizmach danej choroby dziedzicznej i jej implikacjach dla krewnych oraz kierować ich na konsultację medyczno-genetyczną. ○ Poradnictwo genetyczne powinno odbywać się zarówno przed jak i po badaniach genetycznych. ○ Badania genetyczne należy zlecać dzieciom wyłącznie, gdy mogą przynieść im natychmiastową korzyść i za świadomą zgodą ich rodziców lub opiekunów. ○ Nie należy zlecać badań genetycznych u dzieci, które mogłyby wykryć chorobę, która zwykle ujawnia się w wieku dorosłym i dla której nie istnieje potwierdzona metoda zapobiegania ani leczenia. <p>Hipercholesterolemia rodzinna – testy genetyczne</p>

²⁶ Sousa, A., Moldovan, O., Lebreiro, A., Bourbon, M., António, N., Rato, Q., et al. (2020). *Recomendac,ões para a realizac,ão de testes genéticos em cardiologia --- revisão das principais diretrizes internacionais. Rev Port Cardiol, https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.016.*

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Badania genetyczne należy wykonać u osób z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem FH, a także u ich krewnych obciążonych ryzykiem, zgodnie z zaleceniami panelu ekspertów <i>Journal of the American College of Cardiology</i>. ○ Zakres badania powinien obejmować geny LDLR, APOB oraz PCSK9, a jeżeli jest to możliwe – również geny związane z fenokopiami FH, takie jak: LDLRAP1, APOE, LIPA, ABCG5 i ABCG8. ○ Diagnostyka genetyczna dostarcza informacji prognostycznych, umożliwiając bardziej precyzyjną stratyfikację ryzyka. Kaskadowe badania przesiewowe wśród krewnych obciążonych ryzykiem są wysoce skuteczną metodą identyfikacji osób wymagających wdrożenia odpowiedniego leczenia.
<p>NICE 2019²⁷</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Wytyczne kliniczne</p> <p>Wielka Brytania</p>	<p>Wytyczne kliniczne dotyczące identyfikacji i postępowania z pacjentami z rodzinną hipercholesterolemią (FH).</p> <p><i>Identyfikacja przypadków i diagnoza:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ W celu postawienia klinicznego rozpoznania FH w podstawowej opiece zdrowotnej należy zastosować kryteria <i>Simon Broome</i> lub kryteria <i>Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)</i>. Ocena powinna być przeprowadzana przez pracownika ochrony zdrowia kompetentnego w stosowaniu tych kryteriów. [data wprowadzenia zalecenia: 2017] ○ Jeśli osoba spełnia kryteria <i>Simon Broome</i> dla rozpoznania „prawdopodobnego” lub „pewnego” FH lub stwierdzono u niej wynik w skali DLCN wyższy niż 5, należy skierować ją do specjalistycznego ośrodka zajmującego się FH w celu wykonania badania DNA. [data wprowadzenia zalecenia: 2017] ○ Brak objawów klinicznych (np. żółtaków ścięgien) u dorosłych oraz u dzieci i młodych osób nie wyklucza rozpoznania FH. [data wprowadzenia zalecenia: 2008] ○ Należy brać pod uwagę kliniczne rozpoznanie HoFH u dorosłych z poziomem cholesterolu LDL (LDL-C) przekraczającym 13 mmol/l oraz u dzieci i młodych osób z poziomem LDL-C powyżej 11 mmol/l. Wszystkim osobom z klinicznym rozpoznaniem HoFH należy zaproponować skierowanie do ośrodka specjalistycznego. [data wprowadzenia zalecenia: 2008] ○ Należy poinformować wszystkie osoby, u których zidentyfikowano mutację związaną z występowaniem FH, że mają jednoznaczne rozpoznanie FH, nawet jeśli ich stężenie LDL-C nie spełnia kryteriów diagnostycznych. [data wprowadzenia zalecenia: 2008, zmieniono w 2017] ○ W rodzinie, w której zidentyfikowano mutację DNA, nie wszyscy jej członkowie muszą ją dziedziczyć. Jeśli u danego członka rodziny badanie DNA wykluczyło występowanie FH, należy prowadzić postępowanie związane z ryzykiem choroby wieńcowej tak, jak w populacji ogólnej. [data wprowadzenia zalecenia: 2008] ○ U dzieci w wieku od 0 do 10 lat, będących w grupie ryzyka FH z powodu choroby zdiagnozowanej u jednego z rodziców, należy zaproponować wykonanie testu DNA przy najbliższej możliwej okazji. Jeśli badanie u dziecka zagrożonego FH nie zostało przeprowadzone do 10. roku życia, należy ponownie zaproponować możliwość wykonania testu DNA. [data wprowadzenia zalecenia: 2008] ○ U dzieci zagrożonych homozygotyczną postacią FH – z powodu choroby u obojga rodziców lub z powodu obecności objawów klinicznych, takich jak skórne złogi lipidów (żółtaki) – stężenie LDL-C powinno zostać zmierzone przed 5. rokiem życia lub przy najbliższej możliwej okazji. Jeżeli stężenie LDL-C przekracza 11 mmol/l, należy rozważyć kliniczne rozpoznanie homozygotycznej FH. [data wprowadzenia zalecenia: 2017] <p><i>Badania kaskadowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy przeprowadzić diagnostykę kaskadową z wykorzystaniem badań DNA, aby zidentyfikować chorych krewnych I i II stopnia, a jeśli to możliwe – także III stopnia, biologicznego pokrewieństwa – osób z genetycznym rozpoznaniem FH. [data wprowadzenia zalecenia: 2017] ○ Należy zaproponować wszystkim osobom z FH skierowanie do specjalisty posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu FH w celu potwierdzenia rozpoznania oraz rozpoczęcia diagnostyki kaskadowej. [data wprowadzenia zalecenia: 2008]
<p>ESC/EAS 2019²⁸</p> <p>European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society</p> <p>Wytyczne kliniczne</p> <p>Europa</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w dyslipidemiach.</p> <p><i>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rozpoznanie opiera się w większości na obrazie klinicznym. Często stosuje się kryteria <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>. Wykorzystuje się ponadto kryteria z rejestru <i>Simone Broome</i>²⁹ oraz kryteria WHO³⁰. ○ Rozpoznanie można potwierdzić, wykazując obecność mutacji w genach będących przyczyną choroby. [Komentarz analityka AOTMiT: Tabela 11 oraz kryteria Dutch Lipid Clinic Network]

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2019). *Familial hypercholesterolaemia: identification and management*. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>, dostęp z 09.02.2026 r.

²⁸ Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & Wiklund, O. (2020). Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). *Dane uzupełniające. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, 78(III), 1-20.

²⁹ Simon Broome Register Group. (1991). Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ: British Medical Journal*, 893-896.

³⁰ WHO Human Genetics Programme (1999). *Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998*. World Health Organization. Pozyskano z: <https://iris.who.int/items/6f32478c-902c-4259-aa88-fcaca40727c1>, dostęp z 19.02.2026 r.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne															
	<p>wskazują na następujące geny: LDLR, APOB, PCSK9]. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania genetyczne i kaskadowe badania przesiewowe: [Komentarz analityka AOTMiT: identyfikacja probantów w publikacji odnosi się do dorosłych badanych]. Skuteczną identyfikację nowych przypadków umożliwi prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych wśród członków rodzin zidentyfikowanego probanta. Najlepiej, aby tego typu testy przeprowadzać w poradni zaburzeń lipidowych. W większości rodzin przypadki choroby można zidentyfikować na podstawie oceny stężenia TC lub LDL-C. Mimo to jeśli znana jest mutacja będąca przyczyną choroby, zaleca się przeprowadzenie testów genetycznych. <p>Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</p> <table border="1" data-bbox="517 595 1445 1010"> <thead> <tr> <th>Zalecenie</th> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Poziom wiarygodności danych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C (u dorosłych >5 mmol/l [>190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [>150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych, a jeśli to możliwe, potwierdzenie rozpoznania za pomocą analizy DNA.</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Po zidentyfikowaniu probanta z FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny.</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>U dzieci zaleca się rozpocząć badania diagnostyczne w kierunku FH w wieku 5 lat, a w przypadku podejrzenia HoFH – wcześniej.</td> <td>I</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>[Źródło: Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & Wiklund, O. (2020). Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). Dane uzupełniające. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 78(III), 1-20]</small></p> <p>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zasadnicze znaczenie ma wczesna identyfikacja chorych dzieci i niezwłoczne kierowanie ich do wyspecjalizowanych ośrodków. <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. U dzieci z hipercholesterolemią lub przedwczesną CAD w wywiadzie rodzinnym akceptowanym punktem odcięcia jest stężenie ≥ 4 mmol/l (≥ 160 mg/dl). Jeżeli u rodzica występuje znany defekt genetyczny, diagnostyczne stężenie LDL-C u dziecka wynosi $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 130 mg/dl). Jeśli to możliwe, sugeruje się poddanie dziecka badaniom genetycznym. Mimo że u dzieci nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą placebo, dostępne są badania obserwacyjne, które wskazują, że wczesne leczenie może zmniejszyć obciążenie wynikające z dużego stężenia LDL-C, poprawić funkcję śródbłonna, istotnie spowolnić rozwój zmian miażdżycowych i poprawić rokowanie dotyczące choroby wieńcowej. <p>Objaśnienia: Klasa zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne (stosowane wyrażenia: zaleca się / jest wskazane); II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne: <ul style="list-style-type: none"> II a – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu; II b – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie; III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. <p>Poziom wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; 	Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych	Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C (u dorosłych >5 mmol/l [>190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [>150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.	I	C	Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych, a jeśli to możliwe, potwierdzenie rozpoznania za pomocą analizy DNA.	I	C	Po zidentyfikowaniu probanta z FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny.	I	C	U dzieci zaleca się rozpocząć badania diagnostyczne w kierunku FH w wieku 5 lat, a w przypadku podejrzenia HoFH – wcześniej.	I	C
Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych														
Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C (u dorosłych >5 mmol/l [>190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [>150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.	I	C														
Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych, a jeśli to możliwe, potwierdzenie rozpoznania za pomocą analizy DNA.	I	C														
Po zidentyfikowaniu probanta z FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny.	I	C														
U dzieci zaleca się rozpocząć badania diagnostyczne w kierunku FH w wieku 5 lat, a w przypadku podejrzenia HoFH – wcześniej.	I	C														

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> ○ C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.
<p>CCS 2018³¹</p> <p>Canadian Cardiovascular Society</p> <p>Oświadczenie dotyczące stanowiska</p> <p>Kanada</p>	<p>Oświadczenie dotyczące stanowiska w sprawie hipercholesterolemii rodzinnej – aktualizacja.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się diagnozowanie FH z zastosowaniem kryteriów <i>Dutch Lipid Clinic Network Criteria</i>, <i>Simon Broome Registry</i> lub kanadyjskie kryteria diagnostyczne FH opracowane przez <i>Familial Hypercholesterolemia Canada Network</i>³² [silne zalecenie, wysokiej jakości dowody naukowe]. Nie istnieje „złoty standard” diagnostyki FH. Obecnie dostępne definicje opierają się na systemie punktowym, który ma zwiększyć pewność diagnostyczną. ○ Komentarz analityka AOTMIT: jednym z kryteriów definicji kanadyjskiej jest diagnoza mutacji czynnościowej w DNA – odnosi się do potwierdzenia obecności znanego wariantu powodującego FH w genie LDLR, APOB lub PCSK9. Pełny schemat przedstawiono poniżej]. <div data-bbox="510 694 1444 1624" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>Kryteria przesiewowe</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>*LDL-C ≥ 5,0 mmol/L (≥ 40 lat) LDL-C ≥ 4,5 mmol/L (18–39 lat); LDL-C ≥ 4,0 mmol/L (<18 lat)</p> </div> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Kryteria główne</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>**Mutacja DNA LUB Kępkę żółte ścięgien LUB LDL-C ≥ 8,5 mmol/L</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>TAK</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">Pewna FH</div> </div> <div style="text-align: center;"> <p>NIE</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Krewny I° z podwyższonym LDL-C LUB Probant lub krewny I° z ASCVD (<55 lat mężczyźni; <65 lat kobiety)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>TAK</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">Prawdopodobna FH</div> </div> <div style="text-align: center;"> <p>NIE</p> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;">Ciężka FH</div> </div> </div> </div> </div> </div> <p>Kanadyjska definicja klinicznego rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii</p> <p>[Źródło: Brunham, L. R., Ruel, I., Aljenedil, S., Rivière, J. B., Baass, A., Tu, J. V., ... & Brophy, J. (2018). Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. Canadian journal of cardiology, 34(12), 1553-1563.]</p> <p>* Należy wykluczyć wtórne przyczyny podwyższonego LDL-C (ciężka lub nieleczona niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby [marskość wątroby żółciowa] oraz stosowane leki, zwłaszcza leki przeciwretrowirusowe).</p> <p>** Mutacja czynnościowa w DNA odnosi się do obecności znanego wariantu powodującego FH w genie LDLR, APOB lub PCSK9, potwierdzonego na podstawie występowania tego wariantu w bazie ClinVar</p>

³¹ Brunham, L. R., Ruel, I., Aljenedil, S., Rivière, J. B., Baass, A., Tu, J. V., ... & Brophy, J. (2018). Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. Canadian journal of cardiology, 34(12), 1553-1563.

³² Uproszczone kryteria diagnostyczne oparte na wartościach granicznych LDL-C ustalonych dla populacji kanadyjskiej, wynikach badań genetycznych DNA, obecności zmian skórnych oraz wywiadzie rodzinnym. Szczegóły dostępne: <https://www.fhcanada.net/>; dostęp z 20.02.2026 r.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<p>(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar), <i>Human Gene Mutation Database</i> (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php) lub <i>Western Database of Lipid Variants</i> (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623477), u probanta lub jego krewnego pierwszego stopnia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się, aby – tam, gdzie jest to możliwe – oferować badania genetyczne w celu uzupełnienia diagnostyki FH oraz umożliwienia badań kaskadowych [silne zalecenie, wysokiej jakości dowody naukowe]. Decyzja o zleceniu badań genetycznych powinna być podejmowana przez lekarza prowadzącego po rozmowie z pacjentem. Należy uwzględnić preferencje pacjenta oraz kwestie poufności. Obecnie badania genetyczne nie są dostępne w większości prowincji. ○ Zaleca się, aby pacjenci z HoFH byli kierowani do wyspecjalizowanej poradni leczenia zaburzeń lipidowych oraz zostali poddani pełnej ocenie obejmującej analizę genetyczną, ocenę obecności ASCVD oraz intensywnej terapii obniżającej stężenie lipidów, z uwzględnieniem możliwości zastosowania pozaustrojowego usuwania LDL-C (LDL-afereza), lomitapidu oraz inhibitorów PCSK9 (Silne zalecenie, dowody naukowe umiarkowanej jakości). <p><i>Objaśnienia:</i> Od 2010 roku CCS stosuje system GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) do oceny siły zaleceń i jakości dowodów (https://ccs.ca/guideline-development/). Jakość dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wysoka – przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań; ○ Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić; ○ Niska – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego; ○ Bardzo niska – bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnić od efektu oszacowanego.
<p>JACC 2018³³</p> <p><i>Journal of The American College of Cardiology Expert Panel</i></p> <p>Oświadczenie dotyczące stanowiska</p> <p>Stany Zjednoczone Ameryki Północnej</p>	<p>Oświadczenie obejmuje uzasadnienie dla wykonywania badań genetycznych w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii oraz zalecenia dotyczące ich stosowania w praktyce klinicznej. Stanowisko zostało opracowane przez Panel Ekspertki powołany przez The Familial Hypercholesterolemia Foundation.</p> <p><i>Komentarz analityka AOTMiT: materiał źródłowy pochodzi z programu edukacyjnego The American College of Cardiology (ACC) "Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel" akredytowanego przez European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Panel Ekspertów ds. konsensusu zaleca, aby genetyczne badania FH stały się standardem opieki dla pacjentów z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem FH, a także dla ich krewnych obciążonych ryzykiem. Badania powinny obejmować geny kodujące receptor lipoproteiny o niskiej gęstości (LDLR), apolipoproteinę B (APOB) oraz proproteinową konwertazę subtilizyna/keksyna 9 (PCSK9); inne geny mogą również wymagać analizy w zależności od fenotypu pacjenta. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Zalecenia i wskazówki dotyczące wykonywania badań genetycznych w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii</p> <p><i>Probant – identyfikacja przypadku</i></p> <p>Badania genetyczne w kierunku FH powinny być oferowane osobom w każdym wieku, u których istnieje silne kliniczne podejrzenie FH na podstawie wywiadu klinicznego i/lub rodzinnego. Taki poziom podejrzenia obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dzieci z utrzymującym się* poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl lub dorosłych z utrzymującym się* poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl bez widocznej wtórnej przyczyny hipercholesterolemii** oraz przynajmniej 1 krewnym pierwszego stopnia z podobnymi nieprawidłowościami lub z przedwczesną CAD***, lub w sytuacji, gdy wywiad rodzinny jest niedostępny (np. adopcja). 2. Dzieci z utrzymującym się* poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl lub dorosłych z utrzymującym się* poziomem LDL-C ≥ 250 mg/dl bez widocznej wtórnej przyczyny hipercholesterolemii**, nawet jeśli wywiad rodzinny nie wskazuje na obciążenie FH. <p>(siła zalecenia IIa, jakość dowodów naukowych B-NR)</p> <p>Badania genetyczne w kierunku FH mogą być rozważane w następujących sytuacjach klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dzieci z utrzymującym się* poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl (bez widocznej wtórnej przyczyny hipercholesterolemii**), u których co najmniej u jednego z rodziców stwierdza się poziom LDL-C ≥ 190 mg/dl lub występuje obciążenie rodzinne w wywiadzie hipercholesterolemią i przedwczesną CAD***. 2. Dorosli, u których nie są dostępne wyniki poziomu LDL-C sprzed leczenia, ale u których występuje osobista historia przedwczesnej CAD*** oraz wywiad rodzinny obejmujący zarówno hipercholesterolemię, jak i przedwczesną CAD***. 3. Dorosli z utrzymującym się* poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl (bez widocznej wtórnej przyczyny hipercholesterolemii**) oraz wywiadem rodzinnym wskazującym na hipercholesterolemię, a także osobistą lub rodzinną historią przedwczesnej CAD***. </div>

³³ Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., ... & Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. (2018). Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(6), 662-680.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<p>(siła zalecenia IIb, jakość dowodów naukowych C-EO)</p> <p><i>Krewni obciążeni ryzykiem</i></p> <p>1. Kaskadowe badania genetyczne w kierunku konkretnego wariantu (lub wariantów) zidentyfikowanego u probanta z FH (badanie znanego wariantu rodzinnego) powinny być oferowane wszystkim krewnym I stopnia. Jeśli krewni I stopnia są niedostępni lub nie chcą poddać się badaniu, badania znanego wariantu rodzinnego należy zaoferować krewnym II stopnia. Kaskadowe badania genetyczne powinny być kontynuowane w całej rodzinie do momentu, aż wszystkie osoby obciążone ryzykiem zostaną przebadane, a wszyscy znani krewni z FH zostaną zidentyfikowani.</p> <p>(siła zalecenia I, jakość dowodów naukowych B-R)</p> <p>[Źródło: Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., ... & Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. (2018). <i>Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. Journal of the American College of Cardiology</i>, 72(6), 662-680]</p> <p>Jeśli wartości LDL-C są niedostępne, można posłużyć się wartościami cholesterolu całkowitego ≥ 320, ≥ 260 oraz ≥ 230 mg/dl, które odpowiadają poziomom LDL-C ≥ 250, ≥ 190 oraz ≥ 160 mg/dl.</p> <p>* ≥ 2 pomiary, włączając ocenę po intensywnej zmianie stylu życia;</p> <p>** niedoczynność tarczycy, cukrzyca, choroba nerek, zespół nerczycowy, choroby wątroby, leki;</p> <p>*** mężczyźni ≤ 55 lat, kobiety ≤ 65 lat; zaadaptowane z definicji fenotypowej HeFH według American Heart Association.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (<i>American Society of Human Genetics</i>), wykonywanie testów genetycznych w wieku dziecięcym jest zasadne, gdy istnieje możliwość wdrożenia interwencji klinicznej w tym okresie. W HeFH leczenie statynami powinno być rozpoczęte już w wieku 8–10 lat, a działania mające na celu promowanie zdrowego stylu życia można rozpocząć wcześniej. U dzieci z HoFH konieczne jest wdrożenie intensywnego leczenia w momencie postawienia diagnozy. ○ W sytuacjach, w których podejrzewa się FH, ale nie ma możliwości wykonania badań genetycznych u rodziców, należy przeprowadzić test genetyczny u dziecka – zwłaszcza jeśli jedno z rodziców zmarło z powodu choroby wieńcowej, nawet jeśli u dziecka stwierdza się jedynie umiarkowaną hipercholesterolemię. ○ Skuteczność (ang. <i>yield</i>) diagnostyki genetycznej w kierunku FH zależy od oszacowanego przed badaniami genetycznymi prawdopodobieństwa FH, określanego na podstawie klinicznych kryteriów diagnostycznych oraz innych czynników klinicznych, takich jak przedwczesna CAD i/lub hipercholesterolemia w ekstremalnie skrajnych postaciach, przy braku znanych przyczyn wtórnych. ○ Negatywny wynik badania genetycznego u pacjenta z fenotypem FH, określonym na podstawie kryteriów klinicznych, nie wyklucza rozpoznania FH. Negatywne wyniki badania genetycznego mogą wynikać z ograniczeń technicznych i/lub z obecności mutacji w genach, które nie zostały jeszcze zidentyfikowane. ○ Rozpoznanie FH należy ustalać na podstawie oceny klinicznej (jako rozpoznanie pewne/prawdopodobne/możliwe na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów klinicznych) również w przypadku ujemnego wyniku badania genetycznego (pacjenci z dodatnim fenotypem oraz ujemnym genotypem. Jeśli pacjent ma ciężką hipercholesterolemię oraz wywiad rodzinny obciążony hipercholesterolemią i/lub przedwczesną CAD, to – zgodnie z fenotypową definicją FH – ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje wysokie). ○ Istnieją również inne potencjalne przyczyny fenotypu FH. Patogeny w genie kodującym apolipoproteinę E, APOE (p.Leu167del), według doniesień powoduje autosomalnie dominujący fenotyp, obejmujący przedwczesny zawał mięśnia sercowego, żółtaki ścięgien, kępki żółte oraz podwyższone stężenia LDL-C. ○ Badania genetyczne u pacjentów z podejrzeniem FH powinny obejmować co najmniej analizę genów LDLR, APOB oraz PCSK9. Analiza ta powinna uwzględniać: dla LDLR i PCSK9 – sekwencjonowanie wszystkich egzonów³⁴ oraz granic egzon–intron, a także analizę delecji/duplikacji w genie LDLR; natomiast dla genu APOB – egzony kodujące region wiążący ligand dla receptora LDL. ○ Rozszerzone panele należy rozważyć w celu poprawy diagnostyki pacjentów ze stanami typu „fenokopia”³⁵ [Uwaga Analityka: autorzy rekomendacji odnoszą się do innych jednogennych zaburzeń lipidowych (sitosterolemia, niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej) o cechach fenotypowych pokrywających się z FH], które mogą wymagać specyficznego leczenia, i powinny one obejmować następujące geny: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, LIPA, ABCG5, ABCG8 oraz APOE. ○ Badania genetyczne w kierunku FH powinny być uzupełnione poradnictwem genetycznym przed i po badaniach, w celu przedstawienia pacjentom korzyści, ograniczeń, potencjalnych ryzyk oraz konsekwencji rodzinnych związanych z badaniem genetycznym. ○ W przypadku kaskadowych badań genetycznych, jeśli krewny zajmujący kluczowe miejsce w rodowodzie nie wyraża zgody na wykonanie testu genetycznego lub jeśli krewny nie żyje i w związku z tym nie może zostać przebadany, badanie kaskadowe powinno być kontynuowane u krewnych I° tej osoby i/lub zmarłego.

³⁴ Odcinek genu kodujący sekwencję aminokwasów w cząsteczce białka.

³⁵ Fenokopia – cecha organizmu powstała pod wpływem warunków środowiska, identyczna z cechą wywołaną zwykle obecnością określonego genu. Pozyskano z: <https://sjp.pl/fenokopia>, dostęp z 26.02.2026 r.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<p>Implikacje i kwestie do rozważenia dotyczące badań genetycznych u osób, u których może występować FH</p> <p>Korzyści badań genetycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mogą ustalić lub potwierdzić formalne, pewne rozpoznanie FH. ○ Dostarczają informacji prognostycznych i umożliwiają precyzyjniejszą stratyfikację ryzyka, ponieważ wykrycie patogennego wariantu wskazuje na wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe. ○ Wyniki dodatnie zwiększają prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia hipolipemizującego, poprawiają jego przestrzeganie oraz redukcję poziomu LDL-C. ○ Wczesne wykrycie umożliwia wcześniejsze leczenie i modyfikację stylu życia. ○ Kiedy badanie genetyczne u probanta jest informatywne, pozwala na prowadzenie kaskadowych badań genetycznych u krewnych z grupy ryzyka z wysoką czułością i swoistością. ○ Może wykluczyć FH u członków rodziny z grupy ryzyka, którzy nie odziedziczyli patogennych wariantów. ○ Badania genetyczne pozwalają na rozróżnienie – na poziomie molekularnym – między osobami z HeFH, złożoną heterozygotyczną FH (ang. <i>compound heterozygous FH</i>), podwójną heterozygotyczną FH (ang. <i>double heterozygous FH</i>), HoFH, autosomalnie recesywną FH oraz pacjentami bez wykrywalnego patogennego wariantu, lecz z fenotypem FH. Ryzyko nawrotu w rodzinie i konsekwencje dla planowania rodziny różnią się między tymi chorobami. ○ Badania genetyczne umożliwiają identyfikację „fenokopii” FH, które mogą wymagać specyficznego leczenia i mają odmienny wzorzec dziedziczenia niż FH. ○ Zwiększają użyteczność osobistą pacjenta (ang. <i>personal utility</i>)³⁶ <ul style="list-style-type: none"> ○ Mogą zapewnić dodatkową motywację do przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków. ○ Dają wyjaśnienie, dlaczego sama dieta i ćwiczenia nie wystarczyły do kontrolowania podwyższonych poziomów lipidów. ○ Stanowią pomocne wyjaśnienie rodzinnej historii przedwczesnej choroby serca oraz trudnych do leczenia poziomów LDL-C. <p>Ograniczenia badań genetycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Badania genetyczne w kierunku FH nie są wysoce czułe ani swoiste. ○ Nie u wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem FH zostaną wykryte patogenne warianty. ○ U niektórych pacjentów zostanie zidentyfikowany wariant o nieokreślonym znaczeniu (VUS), który z czasem – wraz z pojawianiem się nowych danych – może zostać przeklasyfikowany jako patogenny lub łagodny. <p>Potencjalne ryzyka związane z badaniami genetycznymi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyskryminacja genetyczna. [Komentarz analityka AOTMiT: pominięte zostały fragmenty odnoszące się do regulacji obowiązujących w Stanach Zjednoczonych Ameryki odnoszących się do niewłaściwego wykorzystania informacji genetycznych i ochrony przed dyskryminacją]. <p>Konsekwencje rodzinne związane z badaniami genetycznymi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wyniki badań genetycznych mogą wpływać na dynamikę życia rodzinnego ³⁷ (ang. <i>family dynamics</i>) i relacje między jej członkami. ○ Badania kaskadowe: osobom z rozpoznaniem FH (probantom) należy zalecić poinformowanie krewnych z grupy ryzyka o ich potencjalnym zagrożeniu FH. <p>Koszt badań genetycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Osoby mogą chcieć poddać się badaniom genetycznym, jednak koszt i/lub brak refundacji przez ubezpieczenie mogą ograniczać możliwość wykonania tych badań. <p>[Źródło: Stum, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., ... & Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. (2018). <i>Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. Journal of the American College of Cardiology</i>, 72(6), 662-680]</p> <p>Objaśnienia: Ocena jakości dowodów opierała się na klasyfikacji American College of Cardiology/American Heart Association³⁸.</p> <p>Siła zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ I – silne (korzyści >>> ryzyko); ○ IIa – umiarkowane (korzyści >> ryzyko); ○ IIb – słabe (korzyści ≥ ryzyko); ○ III – umiarkowane – brak korzyści (korzyści = ryzyko); ○ III – silne –szkoda (ryzyko > korzyści). <p>Jakość dowodów naukowych:</p>

³⁶ Pojęcie obejmujące szeroko rozumiane korzyści wskazywane przez pacjentów, które operacyjnie definiuje się jako efekty niekliniczne. Na podstawie: Kohler, J. N., Turbitt, E., Lewis, K. L., Wilfond, B. S., Jamal, L., Peay, H. L., ... & Biesecker, B. B. (2017). Defining personal utility in genomics: a Delphi study. *Clinical genetics*, 92(3), 290-297, dostęp z 26.02.2026 r.

³⁷ Pojęcie „family dynamics” odnosi się do wzorców interakcji między członkami rodziny, ich ról i relacji oraz różnych czynników, które kształtują te interakcje. Na podstawie: Bueno Fernandez, L. A., Schoo, C., Aslam, S. P., et al. (2023). *Family dynamics*. In *StatPearls* [Internet]. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK560487/>, dostęp z 26.02.2026 r.

³⁸ Halperin, J. L., Levine, G. N., Al-Khatib, S. M., Birtcher, K. K., Bozkurt, B., Brindis, R. G., ... & Wijeyesundera, D. N. (2016). Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), 1572-1574.

Instytucja, rok	Rekomendacje kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Poziom A: <ul style="list-style-type: none"> - wysokiej jakości dowody naukowe z więcej niż jednego RCT; - metaanalizy wysokiej jakości RCT; - jedno lub więcej RCT potwierdzone przez wysokiej jakości badanie oparte na rejestrach; ○ Poziom B-R (R – „randomized”): <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowanej jakości dowody naukowe³⁹ z 1 lub więcej badań typu RCT; - metaanalizy umiarkowanej jakości RCT; ○ Poziom B-NR (NR – „nonrandomized”): <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowanej jakości dowody naukowe z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań bez randomizacji, badań obserwacyjnych lub badań opartych na rejestrach; - metaanalizy badań jak powyżej; ○ Poziom C-LD (LD – “limited data”): <ul style="list-style-type: none"> - badania z randomizacją lub badania obserwacyjne bez randomizacji lub badania oparte na rejestrach badania z ograniczeniami dotyczącymi projektu lub realizacji; - metaanalizy badań jak powyżej; - badania fizjologiczne lub mechanistyczne z udziałem ludzi; ○ Poziom C-EO (EO – “expert opinion”): <ul style="list-style-type: none"> - konsensus opinii eksperckich oparty na doświadczeniu klinicznym.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

ASCVD – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); **CAD** – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); **CVD** – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease); **DLCN** – the Dutch Lipid Clinic Network; **EBAC** – European Board for Accreditation in Cardiology; **FH** – hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia); **HeFH** – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia); **HoFH** – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. homozygous familial hypercholesterolaemia); **LDL** – lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein); **LDL-C** – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); **MEDPED** – Make Early Diagnosis to Prevent Early Death; **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencing); **P/LP** – wariant patogenny/prawdopodobnie patogenny (ang. pathogenic/likely pathogenic); **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization); **VUS** – warianty genów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variants of uncertain significance);

4.2.3. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 11 dokumentów dotyczących diagnostyki rodzinnej hipercholesterolemii. Odnaleziono 9 dokumentów odnoszących się do populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych (NLA 2026, PTK i PTGC 2024, EAS 2023, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021, Sousa 2020, NICE 2019, ESC/EAS 2019, CCS 2018, JACC 2018) oraz 2 dokumenty wytycznych uwzględniające wyłącznie populację dzieci i młodzieży (FEL 2024, CCS/CPCA 2022). W wytycznych wskazano, że diagnostyka FH opiera się głównie na podstawie kryteriów fenotypowych, obejmujących ocenę i monitorowanie stężenia cholesterolu LDL, wywiad osobisty i rodzinny oraz cechy kliniczne (np. żółtaki, przedwczesne CAD). Stosowane są także ustrukturyzowane kryteria lub ich adaptacje – m. in. the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), Simon Broom. Wytyczne polskie wskazują, że najbardziej praktycznym podejściem w populacji pediatrycznej jest podejście opracowane przez Simona Brooma (FEL 2024). W wytycznych FH Australasia Network Consensus Working Group 2021 wskazano, że kryteria DLCN nie powinny być stosowane w populacji dzieci i młodzieży. Większość rekomendacji podkreśla konieczność jak najwcześniejszego wykrywania zaburzeń lipidowych również w grupie osób z podwyższony ryzykiem rodzinnym wskazując, że jest to kluczowy element dla podjęcia właściwej opieki nad pacjentem. Jednakże wytyczne z poszczególnych krajów różnią się pod względem rekomendowanego wieku i kryteriów dodatkowych określających czas rozpoczęcia badań przesiewowych, w tym uwzględniających badania genetyczne u dzieci. Niniejsze różnice przedstawiono w tabeli poniżej.

³⁹ Metody oceny jakości ewoluują, włącznie z zastosowaniem wystandaryzowanych, powszechnie używanych i najlepiej zwalidowanych narzędzi do oceny jakości dowodów; oraz – w przypadku przeglądów systematycznych – z włączeniem Komitetu ds. Przeglądu Dowodów (Evidence Review Committee).

Tabela 3. Charakterystyka wieku dzieci, u których rekomenduje się rozpoczęcie badań przesiewowych i diagnostycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej

Wiek	Dodatkowe kryteria	Rodzaj badania	Wytyczne
Badania przesiewowe			
1–2 r.ż. (przed okresem dojrzewania)	Wszystkie dzieci, w okresie szczepień ochronnych	Ocena profilu lipidowego	FH Australasia Network Consensus Working Group 2021
od 2 lat (w pierwszej dekadzie życia)	Wszystkie dzieci	Ocena profilu lipidowego	CCS / CPCA 2022
od 5 lat	Wszystkie dzieci	–	ESC/EAS 2019
od 6 lat	Wszystkie dzieci	Ocena profilu lipidowego	FEL 2024
9–11 lat	Wszystkie dzieci	Ocena profilu lipidowego	NLA 2026
Populacja pediatryczna, bez wskazania wieku	–	–	EAS 2023
Badania dzieci z grupy ryzyka lub z objawami klinicznymi			
0– 5 lat	Dzieci z objawami klinicznymi homozygotycznej FH, dzieci z ryzykiem FH	Badania fenotypowe i/lub genotypowe	FH Australasia Network Consensus Working Group 2021
0–10 lat	Dzieci, których jedno z rodziców ma FH	Badania genetyczne	NICE 2019
<2 lata	Dzieci, których oboje z rodziców choruje na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (HeFH)	Ocena profilu lipidowego	NLA 2026
od 2 lat	Dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym	Ocena profilu lipidowego	NLA 2026
<5 lat	Dzieci z podejrzeniem HoFH	–	ESC/EAS 2019
do 5 r.ż.	Dzieci z objawami klinicznymi HoFH lub oboje rodzice z HoFH	Ocena profilu lipidowego	NICE 2019
5–10 lat	Dzieci z podejrzeniem HeFH	Badania fenotypowe i/lub genotypowe	FH Australasia Network Consensus Working Group 2021

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

We wszystkich analizowanych dokumentach wskazano rolę badań genetycznych w diagnostyce FH, jednak w większości nie wskazując rekomendowanej konkretnej metody, którą powinny badania zostać wykonane. Z uwagi na powyższe, w analizie uwzględniono wytyczne odnoszące się ogólnie do kwestii zasadności wykonywania badań molekularnych w diagnostyce pacjentów z FH z wyodrębnieniem, tam, gdzie było to możliwe, zaleceń wskazujących na wykorzystanie NGS. We wszystkich dokumentach wytycznych wskazano natomiast, że zakres badania genetycznego powinien obejmować geny **LDLR**, **APOB**, **PCSK9**, a jeżeli jest to możliwe, również geny związane z fenokopiami FH, takie jak: **LDLRAP1**, **LIPA**, **APOE**, **ABCG5** i **ABCG8** (NLA 2026, FEL 2024, EAS 2023, Sousa 2020, ESC/EAS 2019, CCS 2018, JACC 2018). Jednak wskazania do badań molekularnych i ich rola w procesie diagnostycznym nieco różni się między dokumentami wytycznych.

W części wytycznych podkreślono, że badania genetyczne, zarówno u dzieci jak i dorosłych, nie są warunkiem koniecznym do rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej. Są natomiast wskazane jako **narzędzia uzupełniające** w przypadku podejrzenia FH lub rozpoznania klinicznego, wspierając prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych u członków rodziny. Jeśli ich wykonanie nie jest jednak możliwe, diagnozę należy postawić na podstawie kryteriów fenotypowych (NLA 2026, CCS/CPCA 2022, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021, ESC/EAS 2019, CCS 2018).

Wykonywanie badań genetycznych **zalecane jest** w ramach spersonalizowanego postępowania klinicznego (PTK i PTGC 2024), należy wykonać je u osób z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem FH, a także u krewnych obciążonych ryzykiem FH (Sousa 2020). W wytycznych kanadyjskich **zaleca się**, aby pacjenci z HoFH zostali poddani pełnej ocenie obejmującej analizę genetyczną (CCS 2018). Badania genetyczne wśród dzieci **należy zlecać** wyłącznie, gdy mogą im przynieść natychmiastową korzyść (Sousa 2020). W polskim stanowisku PTK i PTGC 2024 badania genetyczne są zalecane:

- o u dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL ≥ 190 mg/dl, z co najmniej jednym krewnym pierwszego stopnia dotkniętym podobną chorobą lub z przedwczesną CAD lub gdy wywiad rodzinny nie jest znany,

- o u dzieci ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 mg/dl lub u dorosłych ze stężeniem LDL ≥ 250 mg/dl przy braku wtórnej przyczyny dodatniego wywiadu rodzinnego.

W amerykańskim konsensusie JACC 2018 **zaleca się**, aby genetyczne badania w kierunku FH stały się standardem opieki dla pacjentów z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem FH, a także dla krewnych obciążonych ryzykiem FH.

Testy genetyczne powinny być wykonane u dzieci, jeśli w rodzinie zidentyfikowano wariant patogeny lub prawdopodobnie patogeny, nawet jeśli ich profil lipidowy wydaje się prawidłowy (FEL 2024, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021). W konsensusie JACC 2018 wskazano, że **powinny one być oferowane** osobom w każdym wieku, u których istnieje silne kliniczne podejrzenie FH.

Natomiast kanadyjskie wytyczne wskazują, że **zasadne jest rozważenie wykonania badań genetycznych**, gdy na podstawie kryteriów klinicznych podejrzewa się FH lub inne monogenowe zaburzenia lipidowe (CCS / CPCA 2022). U dzieci **należy rozważyć** ich wykonanie, gdy rodzice lub krewni pierwszego stopnia są nieznanymi lub nie żyją lub jako część powszechnego programu badań przesiewowych, albo jeśli jest to szczególnie konieczne w celu uzyskania dostępu do specjalistycznych terapii FH (FH Australasia Network Consensus Working Group 2021). U dzieci w wieku 0 do 10 lat, będących w grupie ryzyka FH, należy zaproponować wykonanie testu genetycznego, przy najbliższej okazji lub później, jeśli nie został wcześniej wykonany (NICE 2019). W europejskich wytycznych ESC/EAS 2019 sugeruje się wykonanie testów genetycznych u dzieci, jeśli znany jest defekt genetyczny rodzica i diagnostyczne stężenie LDL u dziecka wynosi $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 130 mg/dl). W polskim stanowisku PTK i PTGC 2024 oraz amerykańskim konsensusie JACC 2018 wskazano, że badania genetyczne **można rozważyć**:

- o u dzieci z utrzymującym się (≥ 2 pomiary) poziomem LDL ≥ 160 mg/dl (bez widocznej wtórnej przyczyny hipercholesterolemii), u których co najmniej u jednego z rodziców stwierdza się poziom LDL ≥ 190 mg/dl lub występuje obciążenie rodzinne w wywiadzie hipercholesterolemią i przedwczesną CAD,
- o u dorosłych, u których nie są dostępne wyniki poziomu LDL sprzed leczenia, ale u których występuje osobista historia przedwczesnej CAD oraz obciążający wywiad rodzinny obejmujący hipercholesterolemię i przedwczesną CAD oraz u dorosłych z hipercholesterolemią bez widocznej wtórnej przyczyny, z obciążającym wywiadem rodzinnym.

W wytycznych portugalskich (Sousa 2020) podkreślono, że w przypadku występowania fenotypu jednoznacznie wskazującego na występowanie FH, postępowanie terapeutyczne wobec pacjenta powinno być prowadzone zgodnie z obowiązującymi zasadami, niezależnie od wyniku testów genetycznych. Ujemny wynik testu genetycznego nie wyklucza bowiem wcześniej postawionej diagnozy. Wynika to z faktu, że część przypadków FH może mieć charakter poligenowy lub wynikać z mutacji, których obecnie stosowane metody diagnostyczne nie są w stanie wykryć (NLA 2026, PTK i PTGC 2024, FEL 2024, CCS/CPCA 2022, JACC 2018). Polskie wytyczne wskazują, że w przypadku ujemnych wyników należy okresowo badania NGS powtarzać z uwagą na poszerzającą się wiedzę na temat korelacji genotypowo-fenotypowych (PTK i PTGC 2024).

W analizowanych dokumentach podkreśla się konieczność lub zasadność wykonywania kaskadowych badań przesiewowych, w większości dokumentów rekomendując rozpoczęcie badań od probanta, a następnie u krewnych pierwszego i drugiego stopnia, a w razie konieczności, trzeciego stopnia. W jednym dokumencie wskazano koncepcję kaskadowania „odwrotnego”, zaczynając badania od dziecka (FH Australasia Network Consensus Working Group 2021). Testy genetyczne, w ramach kaskadowych badań przesiewowych, u krewnych pierwszego i drugiego stopnia, są **zalecane** jeśli u probanta zidentyfikowano wariant patogeny (NLA 2026, PTK i PTGC 2024, NICE 2019, ESC/EAS 2019, JACC 2018). Kaskadową diagnostykę genetyczną **należy przeprowadzić** u wszystkich członków rodziny pierwszego stopnia niezależnie od wyników profilu lipidowego, jeśli wykryto wariant patogeny (FEL 2024). W konsensusie JACC 2018 dodatkowo wskazano, że badania genetyczne **powinny być** kontynuowane w całej rodzinie do momentu przebadania wszystkich krewnych obciążonych ryzykiem FH oraz wszystkich znanych krewnych z FH. Wskazuje się, że badania molekularne wśród krewnych obciążonych ryzykiem są wysoce skuteczną metodą identyfikacji osób wymagających wdrożenia odpowiedniego leczenia (Sousa 2020).

W czterech dokumentach **nie zaleca się stosowania paneli obejmujących jedynie ograniczony** zestaw wariantów w obrębie genu LDLR, wprost wskazując, że **kompleksowe sekwencjonowanie / NGS jest niezbędne/optymalne** do zapewnienia dokładnej diagnozy genetycznej (NLA 2026, PTK i PTGC 2024, EAS 2023, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021). W wytycznych EAS 2023 wskazano, że obecnie panele NGS są powszechnie stosowane

w diagnostyce HoFH, jednak ostatecznie zostaną zastąpione przez wysokoprzepustowe sekwencjonowanie egzomu lub genomu.

Badania genetyczne w kierunku FH, zgodnie z analizowanymi wytycznymi, powinny być zlecane, wykonywane i interpretowane w warunkach poradni zaburzeń lipidowych/kardiologicznej/genetycznej (PTK i PTGC 2024, FH Australasia Network Consensus Working Group 2021, ESC/EAS 2019, CCS 2018).

4.3. Oceniana technologia medyczna

Metoda sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) określana także jako wysokoprzepustowe sekwencjonowanie równoległe (ang. *massive parallel sequencing*), to technika stosowana w diagnostyce m.in. chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi. Sekwencjonowanie (odczytywanie) DNA to proces identyfikacji sekwencji (kolejności) nukleotydów (A, T, C i G), czyli „elementów” tworzących cząsteczkę DNA. Metoda ta umożliwia także identyfikację sekwencji RNA.

Sekwencjonowanie jest najbardziej czułą techniką wykrywania zmian w materiale genetycznym, umożliwiającą jednocześnie ich pełną charakterystykę. Polega na określaniu struktury materiału genetycznego z dokładnością do pojedynczego nukleotydu. Sprawia to, że sekwencjonowanie jest użytecznym narzędziem diagnozowania chorób genetycznych. Istotną cechą NGS jest zastosowanie tzw. sekwencjonowania wysokoprzepustowego, które umożliwia analizę wielu tysięcy do milionów cząsteczek DNA i RNA. Wydajność takiego procesu jest nieporównywalnie wyższa niż tradycyjnego sekwencjonowania metodą Sangera^{40,41}.

NGS jest szczególnie przydatne w sytuacjach klinicznych, w których istnieje duża liczba potencjalnych genów kandydujących, występuje kliniczna, patologiczna i genetyczna heterogeniczność, brak jest ustalonej korelacji genotyp – fenotyp oraz gdy niektóre geny odpowiadające za wystąpienie choroby mają wyjątkowo duże rozmiary⁴².

Biorąc pod uwagę zakres sekwencjonowania, wyróżnia się trzy podstawowe typy NGS:

- sekwencjonowanie wybranych fragmentów jednego lub wielu genów – **panele celowane (małe, średnie, duże)**,
- sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *whole-exome sequencing*; WES) lub eksomu klinicznego (ang. *clinical exome sequencing*; CES),
- sekwencjonowanie całego genomu (ang. *whole-genome sequencing*; WGS).

NGS, niezależnie od jego typu, cechuje wysoka skuteczność diagnostyczna i opłacalność ekonomiczna, co całkowicie zmienia strategię diagnostyki wielu chorób.

Miarą jakości techniki NGS jest tzw. pokrycie i głębokość sekwencjonowania, czyli informacja, ile razy analizowany region genomu został zsekwencjonowany w ramach pojedynczej analizy oraz jak dokładnie został zsekwencjonowany. Wiarygodny wynik uzyskiwany jest przy minimalnej wymaganej głębokości sekwencjonowania dla danego typu badania, np. >25x dla sekwencjonowania całego genomu, >80x dla sekwencjonowania całego eksomu i >100x dla paneli genowych. Pokrycie sekwencji docelowej powinno wynosić >95% dla WGS/WES i >98% dla sekwencjonowania panelowego^{43,44}.

Badania genetyczne, zwłaszcza metodą NGS, pozwalają na dokładną i szybką identyfikację mutacji w genach odpowiedzialnych za hipercholesterolemię rodzinną, takich jak: LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9, ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, APOA5, APOC2, LPL. Tradycyjne sekwencjonowanie (np. Sanger) jest bardziej czasochłonne i nie obejmuje

⁴⁰ AOTMiT. (2020). Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej: Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie caoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) – w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych (nr: WS.430.4.2018).

⁴¹ Satam, H., Joshi, K., Mangrolia, U., Wagahoo, S., Zaidi, G., Rawool, S., Thakare, R. P., Banday, S., Mishra, A. K., Das, G., & Malonia, S. K. (2023). Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology*, 12(7), 997. <https://doi.org/10.3390/biology12070997>.

⁴² Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Diaz-Manera J, Alonso-Perez J, Gallardo E, Nascimento A, Ortez C, Natera-de Benito D, Olive M, Gonzalez-Mera L, Munain AL, Zulaica M, Poza JJ, Jerico I, Torne L, Riera P, Milisenda J, Sanchez A, Garrabou G, Llano I, Madruga-Garrido M, Gallano P. Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. *Genes (Basel)*. 2020 May 11;11(5):539. doi: 10.3390/genes11050539. PMID: 32403337; PMCID: PMC7288461.

⁴³ Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Załącznik 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).

⁴⁴ Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Załącznik 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).

wszystkich możliwych rodzajów mutacji. Zastosowanie NGS umożliwia wysokoprzepustowe i kosztowo-efektywne badanie wielu genów jednocześnie, wykrywając rzadkie oraz złożone warianty genetyczne.

Hipercholesterolemia rodzinna jest dziedziczona autosomalnie dominująco, co oznacza, że każde dziecko chorego rodzica ma 50% ryzyko dziedziczenia mutacji. Badanie NGS u jednego dziecka z podejrzeniem FH umożliwia identyfikację mutacji założycielskiej w rodzinie. Kaskadowe badanie krewnych zwiększa wykrywalność FH i pozwala na wczesną interwencję u rodziców lub innych członków rodziny.

4.4. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce

„Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS” było jednym z 52 świadczeń zdrowotnych z zakresu AOS, które były analizowane na zlecenie Ministra Zdrowia w 2025 r. (pismo z dn. 09.05.2025 r. znak: DLG.72.2.2025.MK).

Niniejsze świadczenie zostało zgłoszone przez ekspertów w toku projektu pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń”. Na podstawie raportu analitycznego AOTMiT pn. „Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (opracowanie analityczne na potrzeby Ministerstwa Zdrowia w ramach projektu: „Odwrócona Piramida Świadczeń” z dnia 18 czerwca 2025 r.) Prezes AOTMiT wydał opinię w powyższym zakresie wskazując, że 16 z 36 analizowanych świadczeń zdrowotnych znajduje się w obowiązujących rozporządzeniach Ministra Zdrowia. Prezes AOTMiT uznał za zasadne – w kontekście dalszego opiniowania oraz ewentualnych zmian systemowych w ramach projektu „Odwrócona Piramida Świadczeń” zakwalifikowanie sześciu nowych świadczeń do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS oraz doprecyzowanie warunków realizacji jednego świadczenia gwarantowanego z zakresu AOS – monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter). „W odniesieniu do pozostałych 29 świadczeń zdrowotnych [w tym „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS”; przyp. Analityka] co do których brak jest jednoznacznych zaleceń wytycznych klinicznych, a także istnieją ograniczenia co do populacji i zakresu badań, w kontekście ich uwzględnienia w pakietach AOS w ramach projektu OPS, w opinii Prezesa Agencji istnieje potrzeba dodatkowych konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz płatnikiem publicznym celem doprecyzowania zakresu świadczenia, miejsca jego realizacji lub zasad finansowania.”

4.5. Alternatywne technologie medyczne

Diagnozę FH opiera się w większości przypadków o kryteria kliniczne. Kryteria diagnostyczne, takie jak np. Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic Criteria, Simon Broome Register Diagnostic Criteria uwzględniają ocenę występowania mutacji, przy czym w niektórych klasyfikacjach rozpoznanie „potwierdzone” można oprzeć wyłącznie o kryteria fenotypowe. Badanie genetyczne FH pozwala potwierdzić rozpoznanie (np. kryteria Simon Broome Criteria), dostarcza informacji prognostycznych i umożliwia wykonanie udoskonalonej stratyfikacji ryzyka CAD u tych pacjentów. Wykazano, że badanie genetyczne FH ma pozytywny wpływ na rozpoczęcie leczenia obniżającego poziom lipidów, przestrzeganie terapii i w konsekwencji na redukcję poziomu LDL-C. Do genów związanych z występowaniem FH należą między innymi: LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9, ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, APOA5, APOC2, LPL. W przypadku gdy nie jest znana mutacja u członków rodziny wykonanie badania genetycznego metodą NGS pozwala wykonać panel genowy ukierunkowany na ww. geny w celu identyfikacji tego, który jest odpowiedzialny za chorobę. NGS wykrywa mutacje punktowe, małe insercje/delecje, warianty *splice-site* m. in. w LDLR, APOB, PCSK9. Panele NGS zapewniają szerokie pokrycie genów i wysoką wykrywalność zmian FH.

Oprócz paneli wielogenowych możliwe jest wykonanie testów ukierunkowanych na konkretny – znany wariant mutacji lub testów analizujących niewielką liczbę wariantów patogennych w FH. Badania takie jak sekwencjonowanie metodą Sangera, które jest klasyczną metodą sekwencjonowania pojedynczych egzonów/genów najczęściej stosowane jest w przypadku, gdy znany jest wariant patogenny FH u krewnego I lub II stopnia. W takiej sytuacji wystarczające może być

przeprowadzenie badania genetycznego ukierunkowanego na ten konkretny gen metodami prostszymi i tańszymi niż NGS⁴⁵.

MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) to metoda, która wykrywa duże delecje i duplikacje w genach związanych z FH i często jest wykorzystywana jako uzupełnienie badania NGS⁴⁶.

Większość wytycznych nie wskazuje metody genetycznej rekomendowanej do identyfikacji mutacji. W czterech z 11 wytycznych nie zaleca się stosowania paneli obejmujących jedynie ograniczony zestaw wariantów w obrębie genu LDLR, wprost wskazując, że kompleksowe sekwencjonowanie / NGS jest niezbędne/optymalne do zapewnienia dokładnej diagnozy genetycznej.

W opinii ekspertów klinicznych „badanie genetyczne z zastosowaniem metody NGS stanowi obecnie złoty standard diagnostyczny w wykrywaniu hipercholesterolemii rodzinnej, umożliwiając wykrycie zarówno mutacji o charakterze SNV (ang. *Single Nucleotide Variants* – warianty pojedynczego nukleotydu), jak i CNV (ang. *Copy Number Variant* – warianty liczby kopii). Ich identyfikacja w niektórych przypadkach może być związana z koniecznością potwierdzenia obecności wariantu SNV metodą Sangera, a wariantu CNV metodą MLPA.”

Podsumowując komparatory dla panelu celowanego NGS stanowiąc mogą strategię etapowej diagnostyki, w tym z wykorzystaniem metod takich jak sekwencjonowanie metodą Sanger, MLPA.

4.6. Populacja docelowa

Populacja, której dotyczy zlecenie obejmuje dzieci i młodzież poniżej 18 r. ż. z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej.

Wytyczne europejskie ESC&EAS wskazują, że testy genetyczne powinny być wykonywane w dzieciństwie od 5. roku życia, jako element diagnostyki i kaskadowego badania rodzin. Przegląd pozostałych wytycznych wskazuje na zróżnicowany wiek, od którego zaleca się wykonywanie badań. Jednakże należy podkreślić, że hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą dziedziczną i wczesne wykrycie pozwala po pierwsze wdrożyć skuteczne postępowanie terapeutyczne a także zidentyfikować krewnych, którzy również mogą być obciążeni chorobą – w tym przede wszystkim krewnych I i II stopnia

⁴⁵ Rutkowska, L., Pinkier, I., Sałacińska, K., Kępczyński, Ł., Salachna, D., Lewek, J., Banach, M., Matusik, P., Starostecka, E., Lewiński, A., Płoski, R., Stawiński, P., & Gach, A. (2022). Identification of New Copy Number Variation and the Evaluation of a CNV Detection Tool for NGS Panel Data in Polish Familial Hypercholesterolemia Patients. *Genes*, 13(8), 1424. <https://doi.org/10.3390/genes13081424>.

⁴⁶ Rutkowska, L., Pinkier, I., Sałacińska, K., Kępczyński, Ł., Salachna, D., Lewek, J., Banach, M., Matusik, P., Starostecka, E., Lewiński, A., Płoski, R., Stawiński, P., & Gach, A. (2022). Identification of New Copy Number Variation and the Evaluation of a CNV Detection Tool for NGS Panel Data in Polish Familial Hypercholesterolemia Patients. *Genes*, 13(8), 1424. <https://doi.org/10.3390/genes13081424>.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodyka przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) dokonano przeszukania w bazach Medline i Embase via Ovid oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2026 r. zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0). Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z diagramem selekcji PRISMA przedstawiono w załącznikach 1 i 2.

Proces selekcji badań został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia (tabela poniżej). Selekcję publikacji, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji, przeprowadziło dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka). Ekstrakcja przeprowadzana była przez dwóch analityków i następnie weryfikowana przez niezależnego analityka.

W analizie klinicznej jako punkty końcowe przyjęto miary odnoszące się do oceny wiarygodności analitycznej (ang. *analytic validity*), wiarygodności klinicznej (ang. *clinical validity*) oraz użyteczności klinicznej (ang. *clinical utility*) testów. Parametry techniczne sekwencjonowania, takie jak np. pokrycie, głębokość odczytu, odsetek regionów $\geq 20\times$ lub wskaźniki jakości sekwencjonowania traktowano jako cechy analityczne metody i nie uwzględniano ich jako punktów końcowych klinicznych.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	<ul style="list-style-type: none"> o Pacjenci pediatryczni (≤ 18 r.ż.) z podejrzeniem FH (w tym grupy wysokiego ryzyka zidentyfikowane na podstawie wyników badań biochemicznych) lub rozpoznaniem „prawdopodobnym”, „możliwym” lub „niepotwierdzonym” na podstawie kryteriów klinicznych. o Pacjenci pediatryczni (≤ 18 r.ż.) z rozpoznaniem HeFH w badaniach oceniających reklasyfikację rozpoznania. 	–
Interwencja	Panele celowane NGS (panele ukierunkowane na sekwencjonowanie wybranych fragmentów jednego lub wielu genów)	Panele wirtualne NGS
Komparator	Brak ograniczeń.	–
Punkty końcowe	Punkty końcowe odnoszące się do: <ul style="list-style-type: none"> o wiarygodności analitycznej (ang. <i>analytic validity</i>), o wiarygodności klinicznej (ang. <i>clinical validity</i>), o użyteczności klinicznej (ang. <i>clinical utility</i>) 	Ocena parametrów technicznych sekwencjonowania
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> o Przeglądy systematyczne z syntezą ilościową lub jakościową; o Badania kliniczne z randomizacją; o Badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez. 	<ul style="list-style-type: none"> o Opisy przypadków; o Serie przypadków; o Artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> o Publikacje w języku angielskim lub polskim; o Doniesienia naukowe opublikowane w postaci pełnych tekstów. 	<ul style="list-style-type: none"> o Publikacje dostępne wyłącznie w formie abstraktów, komentarzy redakcyjnych, listów do redakcji oraz doniesień konferencyjnych; o Publikacje w językach innych niż angielski lub polski.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

5.2. Charakterystyka włączonych badań

Tabela 5. Badania włączone do analizy klinicznej

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)
1.	Klančar 2015 ⁴⁷	Obserwacyjne prospektywne badanie jednoramienne	Dzieci w wieku 5 lat z podwyższonym stężeniem TC w surowicy (272)	Panel NGS (272)	4 (LDLR, PCSK9, APOE, APOB)	Brak
2.	Luirink 2019 ⁴⁸	Obserwacyjne prospektywne badanie jednoramienne	Dzieci z potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem HeFH (badania kaskadowe metodą PCR genu LDLR) oraz stężeniem LDL-C > 8,36 mmol/L (43)	Panel NGS (43)	29 (w tym: ABCA1, ABCG5, ABCG8, APOA5, APOB, CYP27A1, CYP7A1, LDLR, LDLRAP1, LMF1, LPL, MTTP, PCSK9)	Brak

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia); **HeFH** – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia); **LDL-C** – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencing); **PCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction); **TC** – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol).

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej została przedstawiona w załączniku nr 3.

5.3. Wyniki badań

Badanie Klančar 2015

Do badania włączono 272 dzieci z narodowego, powszechnego programu przesiewowego w wieku 5 lat (średnia wieku: $7,3 \pm 3,1$ lat):

- z podwyższonym stężeniem TC >6 mmol/l (231,7 mg/dl) lub
- z podwyższonym stężeniem TC >5 mmol/l (193,1 mg/dl) oraz dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnych powikłań sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego przed 50. rokiem życia u krewnego II° lub przed 60. rokiem życia u krewnego I°, lub stężenie TC > 7,5 mmol/l (289,6 mg/dl) u krewnego I° lub II°).

W populacji tej wykonano badanie NGS obejmujące sekwencjonowanie regionów kodujących i promotorowych genów LDLR, PCSK9, APOE oraz część eksonu 26 genu APOB.

U 57% dzieci, u których wykonano badanie NGS (panel genów LDLR, PCSK9, APOE, APOB) potwierdzono genetyczne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej. Warianty patogenne (heterozygotyczne) związane z FH zidentyfikowano u:

- 38,6% dzieci (105 dzieci) w genie LDLR;
- 18,4% dzieci (50 dzieci) w genie APOB;

U żadnego z dzieci nie wykryto wariantów patogennych w genie PCSK9.

Zidentyfikowano 9 nowych wariantów czynnościowych: 8 w genie LDLR oraz 1 w genie APOB.

18,7% dzieci (51 dzieci) było nosicielami izoforny APOE E4.

Autorzy badania wskazują, że jedynie 40,6% dzieci z potwierdzoną genetycznie FH miało dodatnią historię rodzinną (kryteria Simone Broome Register).

⁴⁷ Klančar, G., Grošelj, U., Kovač, J., Bratanič, N., Bratina, N., Trebušak Podkrajšek, K., & Battelino, T. (2015). Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(11), 1250-1257.

⁴⁸ Luirink, I. K., Braamskamp, M. J., Wiegman, A., Hartgers, M. L., Sjouke, B., Defesche, J. C., & Hovingh, G. K. (2019). The clinical and molecular diversity of homozygous familial hypercholesterolemia in children: Results from the GeneTics of clinical homozygous hypercholesterolemia (GoTCHA) study. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(2), 272-278.

Łącznie, spośród dzieci skierowanych na badanie, istotną genetycznie przyczynę podwyższonego poziomu lipidów potwierdzono u >75% dzieci (nosicielstwo wariantu powodującego chorobę lub wariantu związanego z chorobą FH lub hipercholesterolemia wieloczynnikowa).

Warianty powodujące chorobę lub związane z chorobą w genach LDLR, APOB lub izoforma APOE E4 występowały odpowiednio u 48,6%, 60,0% oraz 76,5% pacjentów z **negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku powikłań sercowo-naczyniowych**.

Szacowany odsetek wykrywania FH w programie badań przesiewowych prowadzonych w latach 2009–2013 (5 lat) wyniósł przy częstości występowania FH na poziomie 1:500 – 53,6% (95% CI: 34,5%–72,8%), osiągając maksimum w 2013 roku (dzieci urodzone w 2008 r.), kiedy górny szacowany wskaźnik wykrywalności wyniósł 96,3%. Przy częstości występowania FH na poziomie 1:200 górny szacowany wskaźnik wykrywalności wyniósł – 38,5%.

Badanie Luirink 2019

Populację badania stanowili pacjenci w wieku 0-19 lat (średnia wieku $9,6 \pm 3,6$ lat) zidentyfikowani podczas skriningu kaskadowego:

- o z potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem HeFH (przynajmniej jeden patogenny wariant wykryty w badaniu kaskadowym z zastosowaniem metody PCR – ocena występowania wyłącznie wariantów patogennych zidentyfikowanych u innego członka rodziny I stopnia w genie LDLR) oraz
- o stężeniem LD-C > 8,36 mmol/L (punkt odcięcia oszacowany w I etapie badania na podstawie oceny fenotypowej pacjentów z molekularnym rozpoznaniem HoFH – najniższy poziom stężenia LDL-C w tej grupie pacjentów).

Żaden z 43 pacjentów z molekularnie potwierdzonym rozpoznaniem HeFH nie spełniał klinicznych kryteriów HoFH według EAS/ESC⁴⁹. W populacji tej wykonano badanie NGS obejmujące sekwencjonowanie 29 genów, w tym: ABCA1, ABCG5, ABCG8, APOA5, APOB, CYP27A1, CYP7A1, LDLR, LDLRAP1, LMF1, LPL, MTTP, PCSK9.

Heterozygotyczne patogene warianty zidentyfikowane metodą PCR w ramach badania kaskadowego zostały potwierdzone metodą NGS u wszystkich pacjentów z HeFH (n=43). U żadnego z 43 pacjentów nie zidentyfikowano dodatkowych patogennych wariantów w genach LDLR ani APOB. **U 2 spokrewnionych pacjentów wykryto mutację typu „gain-of-function”⁵⁰ w genie PCSK9 (c.658G>A, p.Ala220Thr).**

Dodatkowo wykryto patogene warianty w następujących genach: LPL (3 pacjentów z prawidłowym poziomem LC-C), ABCA1 (2 pacjentów, warianty te mogą potencjalnie wpływać na poziom cholesterolu HDL), ABCG5 oraz ABCG8 (1 pacjent, warianty te zostały sklasyfikowane jako patogene na podstawie analizy *in silico*, a zatem w formie homozygotycznej mogą powodować sitosterolemię, recesywną chorobę lipidową.).

5.4. Ograniczenia

Analiza kliniczna dotycząca diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej z wykorzystaniem paneli NGS charakteryzowała się następującymi ograniczeniami:

- o Jednoośrodkowy charakter badania Luirink 2019 – badanie prowadzone w pojedynczym ośrodku, co ogranicza moc statystyczną oraz możliwość uogólnienia wyników na populację ogólną i ośrodki o mniejszym doświadczeniu w diagnostyce NGS.
- o Brak grupy kontrolnej i komparatora – w badaniach nie porównywano paneli NGS z innymi metodami diagnostycznymi, co utrudnia ocenę ich przewagi klinicznej oraz wartości dodanej.
- o Niejasne kryteria włączenia i wykluczenia – brak jednoznacznie zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia.

⁴⁹ Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N., Raal, F. J., Santos, R. D., Hegele, R. A., ... & Wiklund, O. (2014). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*, 35(32), 2146-2157.

⁵⁰ Mutacje typu gain-of-function definiuje się jako zmiany prowadzące do modyfikacji funkcji białka, skutkujące zwiększeniem, wzmocnieniem lub nabyciem nowych właściwości – często w wyniku nadmiernej aktywności lub ektopowej ekspresji danego białka.. Definicja na podstawie: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/gain-of-function-mutation>, dostęp z 12.03.2026 r.

- Niejednorodna definicja punktów końcowych – brak informacji dotyczącej klasyfikacji wariantów.
- Heterogeniczność interwencji – różnice w zakresie stosowanych paneli NGS (panel 4 oraz 29-genowy) mogły wpływać na częstość wykrywanych wariantów i tym samym na ogólny wynik badania.

5.5. Podsumowanie

Odnaleziono 2 badania, Klanca 2015 oraz Luirink 2019, oceniające zastosowanie paneli NGS w diagnostyce hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży. W badaniu Klanca, obejmującym 272 dzieci z programu przesiewowego, u 57% pacjentów potwierdzono genetyczne rozpoznanie FH, w tym u 38,6% w genie LDLR oraz u 18,4% w genie APOB. U żadnego z dzieci nie wykryto wariantów patogennych w genie PCSK9. Tylko 40,6% dzieci z potwierdzoną molekularnie FH miało dodatni wywiad rodzinny. Łącznie dzięki badaniu skriningowemu u ponad 75% dzieci wykryto istotną genetyczną przyczynę hipercholesterolemii (nosicielstwo wariantu powodującego chorobę lub wariantu związanego z chorobą FH lub hipercholesterolemią wieloczynnikową).

W badaniu Luirink, obejmującym 43 pacjentów z HeFH zidentyfikowanych na podstawie skriningu kaskadowego obejmującego badanie PCR w kierunku występowania wariantu patogennego zidentyfikowanego u członka rodziny, metoda NGS (panel 29-genowy) potwierdziła wszystkie wcześniej wykryte warianty patogene. U żadnego z 43 pacjentów nie zidentyfikowano dodatkowych patogennych wariantów w genach LDLR ani APOB. U 2 spokrewnionych pacjentów wykryto mutację w genie PCSK9.

Istotnym ograniczeniem odnalezionych badań jest brak grupy kontrolnej oraz rozbieżność w zakresie liczby ocenianych w panelu genów.

6. Rejestry kliniczne

Prowadzenie rejestrów klinicznych pozwala na systematyczne gromadzenie ustrukturyzowanych danych o pacjentach. Służą przede wszystkim poprawie jakości opieki zdrowotnej, bezpieczeństwa pacjentów oraz monitorowania długoterminowych wyników. Szczególną rolę odgrywają w hipercholesterolemii rodzinnej, schorzeniu, które pozostaje wśród wielu pacjentów niediagnozowane, a w konsekwencji nieleczone. Dane z rejestru pozwalają na planowanie strategii zdrowia publicznego ukierunkowanych na wczesną identyfikację pacjentów, zwiększenie wykrywalności, możliwość kaskadowej diagnostyki, optymalizację modelu leczenia czy rozwój krajowych i międzynarodowych wytycznych,

6.1. Rejestry polskie

Rejestr Hipercholesterolemii Rodzinnej w Polsce został utworzony na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej⁵¹ wydanego na podstawie ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia⁵². Akt ten ustanowił ramy prawne funkcjonowania rejestru, określając zarówno podmiot odpowiedzialny za jego prowadzenie – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, jak i zasady gromadzenia, przetwarzania oraz udostępniania danych medycznych.

Utworzenie rejestru stanowiło element odpowiedzi systemu ochrony zdrowia na szeroko udokumentowany problem niedodiagnozowania hipercholesterolemii rodzinnej w populacji polskiej. Rejestr został zaprojektowany jako narzędzie wspierające zarówno proces wczesnej identyfikacji chorych, jak i monitorowania przebiegu leczenia oraz skuteczności interwencji terapeutycznych. Jego celem jest gromadzenie danych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej ze wszystkich podmiotów leczniczych na terenie całego kraju^{53,54}. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. określono zakres danych gromadzonych w rejestrze, w tym dane osobowe pacjenta i rodziców oraz medyczne pacjenta, w tym m. in.:

- o stan zdrowia w chwili postawienia diagnozy (np. czynnik prognostyczne, choroby współistniejące),
- o datę, rodzaj i wynik wykonanych badań diagnostycznych oraz nazwy technologii medycznych,
- o datę i rodzaj leczenia (np. data rozpoczęcia terapii, nazwa produktu leczniczego/wyrobu medycznego/procedury medycznej/schemat leczenia, data zakończenia wdrożonej terapii, odpowiedź na leczenie),
- o monitorowanie stanu zdrowia pacjenta,
- o dane z zakresu hospitalizacji,
- o dane usługodawcy udzielającego świadczeń medycznych (adres, identyfikator pracownika medycznego)⁵⁵.

Przed 2020 r. dane pacjentów z FH były gromadzone w ramach Rejestru TERCET (ang. *TERtiary Cardiological cEnTer*), jednak tylko w ramach jednego ośrodka (rejestr terytorialny). TERCET, to prospektywny, obserwacyjny rejestr pacjentów kardiologicznych, prowadzony w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu od 2006 r. Obejmuje pełne dane kliniczne osób hospitalizowanych z powodu chorób układu krążenia, w szczególności choroby wieńcowej – zarówno stabilnej, jak i ostrych zespołów wieńcowych. W ramach rejestru TERCET dostępne są również dane z zakresu FH⁵⁶.

Rolę rejestru pełni również System Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), narzędzie informatyczne udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach którego zbierane są dane dot. programu lekowego B.

⁵¹ Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej (Dz.U. 2020 poz. 83).

⁵² Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz.U. 2011 nr 113 poz. 657).

⁵³ Gdański Uniwersytet Medyczny. Pozyskano z: <https://old.gumed.edu.pl/61644.html>, dostęp z 10.03.2026 r.

⁵⁴ Medycyna praktyczna. Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/aktualnosci/198401,powstanie-rejestr-hipercholesterolemii-rodzinnej>, dostęp z 10.03.2026 r.

⁵⁵ Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej (Dz.U. 2020 poz. 83 z późn. zm.).

⁵⁶ Dyrbuś, K., Osadnik, T., Desperak, P., Desperak, A., Gąsior, M., & Banach, M. (2018). Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high-risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacological research*, 132, 204-210.

101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25). Od początku funkcjonowania programu lekowego B. 101 tj. od 2025 r., większość pacjentów w SMPT (59%) stanowili pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną.⁵⁷

6.2. Rejestry zagraniczne

W dniach 10–11.03.2026 r. dokonano niesystematycznego wyszukiwania rejestrów zagranicznych z zakresu hipercholesterolemii rodzinnej. W analizie uwzględniono 10 rejestrów, które są prowadzone w wybranych krajach, tj. USA, Wielkiej Brytanii, Kanadzie, Niemczech, Łotwie, Francji, Czechach oraz 2 rejestry o zasięgu globalnym.

Tabela 6. Charakterystyka zagranicznych rejestrów hipercholesterolemii rodzinnej w wybranych krajach

Nazwa rejestru	Kraj	Informacje o rejestrze / zakres danych
<p>HICC⁵⁸⁵⁹</p> <p><i>The Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaboration</i></p>	Rejestr globalny	<p>Informacje ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> o HICC to jedyny globalny rejestr pacjentów z HoFH; o Gromadzi anonimowe dane kliniczne i genetyczne od pacjentów z HoFH z całego świata; o Zrzesza >90 instytucji z 40 krajów, >160 międzynarodowych współpracowników, gromadzi dane od >900 pacjentów z HoFH <p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Stworzenie międzynarodowej sieci dostawców usług opieki zdrowotnej, której zadaniem będzie wymiana danych i wiedzy na temat pacjentów z HoFH; o Wyjaśnienie częstości występowania, skutków klinicznych i metod leczenia HoFH; o Ułatwienie przełożenia wyników badań naukowych na codzienną praktykę medyczną. <p>Zakres danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Dane demograficzne; o Rodzaj diagnozy HoFH (kliniczna i/lub genetyczna); o Wyniki badań genetycznych; o Historia medyczny (kardiologiczny); o Historia rodzinna; o Wyniki badania fizykalnego; o Badania laboratoryjne; o Informacje na temat leczenia hipolipemizującego. <p>Dane gromadzone są w 3 punktach czasowych, tj.: w momencie rozpoznania, włączenia do badania, uzyskania optymalnego profilu lipidowego.</p>
<p>Global EAS FHSC registry⁶⁰</p> <p><i>FH Studies Collaboration</i></p>	Rejestr globalny	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> o EAS FH Studies Collaboration gromadzi dane od 2015 r. od badaczy FH z całego świata; o Zarejestrowanych jest ok. 62,5 tys. przypadków z 62 krajów, w ramach rejestru współpracuje ok. 90 głównych badaczy (stan na grudzień 2021 r.). <p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Generowanie rzetelnych informacji, które pozwolą na dokładne i wiarygodne określenie występowania zarówno HoFH jak i HeFH, sposobów wykrywania i leczenia FH, a także konsekwencji klinicznych obecnych praktyk stosowanych w ramach FH; o Rozpowszechnianie informacji uzyskanych z rejestru wśród międzynarodowych odbiorców, w tym lekarzy, innych pracowników służby zdrowia, decydentów i organizacji pacjenckich. o Konsolidacja sieci badaczy zainteresowanych FH, dzięki której możliwe będzie prowadzenie wspólnych badań. <p>Zakres danych:</p>

⁵⁷ AOTMIT.

(2025).

Pozyskano

Z:

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/114/OPZ/2025%2007%2025%20BP%20zmiany%20w%20PL%20B.101%20BIP%20REOPTR.pdf, dostęp z 18.03.2026 r.

⁵⁸ HICC. Pozyskano z: <https://hicc.framer.website/>, dostęp z 11.03.2026 r.

⁵⁹ CTV. Pozyskano z: <https://ctv.veeva.com/study/hofh-the-international-clinical-collaborators-registry>, dostęp z 11.03.2026 r.

⁶⁰ EAS FHSC. Pozyskano z: <https://eas-fhsc.org/fhsc-global-fh-registry/>, dostęp z 12.03.2026 r.

		<p>W rejestrze gromadzone są pseudonimizowane dane kliniczne, demograficzne i organizacyjne dotyczące pacjentów z FH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba pacjentów w poszczególnych krajach/regionach; ○ Sposób leczenia pacjentów (i ich krewnych); ○ Sposób finansowania leczenia pacjentów z FH (płatnik publiczny/prywatne ubezpieczenie/wydatki własne); ○ Lokalna/regionalna/krajowa polityka dotycząca przesiewowych badań kaskadowych krewnych oraz dostępność i wskaźnik wykorzystania badań genetycznych; ○ Osoby współpracujące w ramach regionu/kraju w zakresie zarządzania pacjentami z FH. <p>Analizy eksploracyjne prowadzone są na zharmonizowanym zbiorze danych, celem zbadania różnych zależności przekrojowych. Szczególny nacisk położono na zbadanie między np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ HoFH i HeFH; ○ Różnych podtypach genetycznych FH (LDLR, APOB, PCSK9 lub LDLRAP); ○ Leczeniem FH przez lekarza ogólnego a nie przez specjalistę; ○ FH z istniejącą wcześniej chorobą układu krążenia w porównaniu z osobami bez; ○ FH z historią rodzinną przedwczesnej choroby układu krążenia w porównaniu z osobami bez tej historii; ○ Osobami z FH, u których osiągnięto docelowe stężenie LDL-C podczas standardowego leczenia, w porównaniu z osobami, u których nie osiągnięto tego wyniku.
<p>CASCADE FH® Registry – Clinical⁶¹</p> <p>Projekt The Family Heart Foundation</p>	<p>USA</p>	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jedyny aktywny krajowy rejestr pacjentów z FH; ○ Łącznie zarejestrowano: 6465 osób, 40 ośrodków klinicznych w 23 stanach – obejmuje centra lipidowe na terenie Stanów Zjednoczonych; ○ Dane gromadzone od lekarzy i pacjentów. <p>Cel rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Identyfikacja i włączanie pacjentów z FH zidentyfikowanych w badaniach przesiewowych prowadzonych w klinikach, społecznościach i w rodzinach, w celu monitorowania terapii, wyników zgłaszanych przez pacjentów, oraz wyników klinicznych w dłuższej perspektywie; ○ Ocena wzorców praktyki klinicznej w warunkach rzeczywistych i doświadczeń pacjentów, celem poszerzania wiedzy z zakresu diagnostyki i leczenia FH, jakości życia i długoterminowych wyników zdrowotnych; ○ Maksymalizacja przestrzegania zaleceń dotyczących terapii hipolipemizującej zgodnych z wytycznymi u pacjentów z FH; ○ Promowanie świadomości dotyczącej częstości występowania FH, czynników ryzyka oraz optymalnych strategii postępowania poprzez edukację zarówno na poziomie pacjentów, jak i personelu medycznego. <p>Zakres danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kliniki lipidowe wprowadzają bazowe dane wyjściowej i kontrolne, tj. dane demograficzne, wyniki badań laboratoryjnych i zdarzeń klinicznych.
<p>The Simon Broome register⁶²</p>	<p>UK</p>	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rejestr obejmuje osoby dorosłe z rozpoznaną FH albo prawdopodobną FH; ○ Utworzony w 1980 r., obejmuje pacjentów z 21 specjalistycznych klinik lipidowych w UK; ○ Dane pacjentów z rejestru połączone z <i>the National Health Service Central Registry</i>, który jest częścią Office for National Statistic, w celu ustalenia danych na temat zgonów, w tym przyczyny i daty zgonu. <p>Zakres danych:</p> <p>Podstawowe dane demograficzne i kliniczne, m. in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiek, ○ Historia medyczna, ○ Historia leczenia, w tym stosowanie leków obniżających poziom lipidów, leków na nadciśnienie, leczenie cukrzycy, ○ Historia rodzinna,

⁶¹ Family Heart Foundation. Pozyskano z: <https://familyheart.org/cascade-fh-registry-clinical>, dostęp z 10.03.2021 r.

⁶² Iyen, B., Qureshi, N., Weng, S., Roderick, P., Kai, J., Capps, N., Durrington, P. N., McDowell, I. F., Soran, H., Neil, A., & Humphries, S. E. (2020). Sex differences in cardiovascular morbidity associated with familial hypercholesterolaemia: A retrospective cohort study of the UK Simon Broome register linked to national hospital records. *Atherosclerosis*, 315, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.895>.

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Wyniki badań klinicznych: wartości ciśnienia, BMI, występowanie żółtaków ścięgien (ang. <i>tendon xanthomas</i>), kępek żółtych powiek (ang. <i>Xanthelasma</i>), obrąbek lipidowy rogówki (ang. <i>Arcus cornealis</i>) ○ Poziom cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, LDL-C,
<p>Paediatric FH Register⁶³</p> <p>Rejestr finansowany ze środków NIHR-HTA</p>	UK	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólnokrajowy rejestr medyczny gromadzący dane dzieci i młodzieży (do 18 r.ż.) z rozpoznaną FH; ○ Dane zbierane z poradni pediatrycznych do momentu, aż dziecko zostanie wypisane lub zakończy opiekę w poradni; ○ Powstał w 2012 r., w odpowiedzi na wytyczne NICE z 2008 r., w których zalecono rozważenie stosowania statyn u dzieci z FH od 10 r.ż.; ○ Przekazywanie danych do rejestru ma charakter dobrowolny, rodzic może nie wyrazić zgody na ich udostępnienie i zamieszczenie w zasobach rejestru; ○ Dane do rejestru wprowadza członek zespołu klinicznego, po uzyskaniu zgody rodzica, aktualizując je w rejestrze po każdej wizycie; <p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gromadzenie danych i długookresowa obserwacja dzieci z FH w całej Wielkiej Brytanii; ○ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii obniżającej poziom cholesterolu, stan zdrowia i rozwój młodych osób z FH; <p>Zakres danych:</p> <p>Dane demograficzne i kliniczne, m. in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Imię i nazwisko, wiek, pochodzenie etniczne; ○ Informacje o diagnozie; ○ Stosowane leczenie; ○ Wyniki pomiarów klinicznych: wzrost, wiek rozpoczęcia dojrzewania, wyniki badań krwi, ewentualne problemy lub schematy dotyczące przyjmowania leków.
<p>FH Canada^{64,65}</p>	Kanada	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Krajowy rejestr FH został założony w 2013 r., obecnie obejmuje 19 ośrodków akademickich w Kanadzie, a także liczne placówki peryferyjne; ○ Kryterium włączenia do rejestru jest diagnoza HeFH postawiona na podstawie kryteriów DLCN (możliwa/prawdopodobna/ pewna FH) lub kanadyjskiej definicji FH. ○ Rejestr obejmuje również pacjentów z innymi poważnymi zaburzeniami lipidowymi. ○ Rejestr FH Canada został zatwierdzony przez komisję ds. etyki badań we wszystkich uczestniczących ośrodkach, a badanie zarejestrowano na stronie www.ClinicalTrials.gov (NCT02009345). ○ W Rejestrze FH Canada stosuje się metodę kaskadowego przesiewu, tj. bada się poziom lipidów u wszystkich krewnych I, II i III stopnia probanta. <p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Usprawnienie wykrywania i leczenia osób z FH i ich rodzin. ○ Identyfikacja osób dotkniętych FH, celem obniżenia wysokiego cholesterolu we krwi, tym samym zapobieganie wczesnym chorobom układu krążenia; <p>Zakres danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dane osobowe oraz dane kontaktowe do pacjenta i jego lekarza; ○ Dane dotyczące stylu życia; ○ Wyniki badań laboratoryjnych; <p>Zebrane dane pozwolą na określenie: liczby osób z FH w każdej prowincji, wyników zdrowotnych, wykorzystania zasobów oraz dadzą informacje niezbędne do zapewnienia lepszej opieki zdrowotnej.</p>
<p>CaReHigh^{66,67}</p> <p>(ang. <i>Cascade Screening and Registry for High Cholesterol</i>)</p>	Niemcy	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólnokrajowy niemiecki rejestr pacjentów z FH, uruchomiony przez <i>D-A-CH Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</i>, we współpracy z ekspertami lipidologii. ○ Rejestr powstał w 2014 r.

⁶³ Paediatric FH Register. Pozyskano z: <https://www.heartuk.org.uk/fh/paediatric-fh-register#aims>, dostęp z 11.03.2026 r.

⁶⁴ HF Canada. Pozyskano z: <https://www.fhcanada.net/patients>, dostęp z 12.02.2026 r.

⁶⁵ Brunham, LR, Ruel, I., Khoury, E., Hegele, RA, Couture, P., Bergeron, J., ... i Genest, J. (2018). Hipercholesterolemia rodzinna w Kanadzie: wstępne wyniki krajowego rejestru FH Canada. *Miażdżyca*, 277, 419-424.

⁶⁶ CaReHigh. Pozyskano z: <https://www.carehigh.de/home-114.html#2>, dostęp z 11.03.2026 r.

⁶⁷ CaReHigh. Pozyskano z: <https://www.carehigh.de/sinn-und-zweck-von-care-high.html>, dostęp z 11.03.2026 r.

		<p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Identyfikacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną oraz zebranie danych na temat ich statusu leczenia i postępu choroby. ○ Ocena ryzyka i prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych w rodzinach w celu identyfikacji pacjentów z FH, zwłaszcza młodych osób; ○ Dane z rejestru stanowią podstawę do poprawy sytuacji w zakresie leczenia i opieki nad osobami z FH w perspektywie średnioterminowej; ○ Zwiększenie świadomości lekarzy, co w konsekwencji prowadzi do poprawy diagnozy wśród pacjentów, których wcześniej nie zdiagnozowano. <p>Zakres danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Historia rodzinna, w tym występowanie przedwczesnych incydentów sercowo-naczyniowych, podwyższonego cholesterolu; ○ Dane epidemiologiczne oraz dane dotyczące diagnozy, progresji choroby, terapii zbierane zarówno od pacjentów jak i od ich lekarzy prowadzących. <p>Dane z rejestru pozwalają na dokonywanie systematycznej oceny aktualnego stanu opieki i leczenia pacjentów z FH w Niemczech.</p>
<p>LRFH⁶⁸ Latvian Registry of Familial Hypercholesterolemia</p>	<p>Łotwa</p>	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólnokrajowy rejestr medyczny, działający w ramach programu badawczego. ○ Założony we współpracy z <i>Institute of Cardiology and Regenerative Medicine, University of Latvia (ICRM UL)</i> i <i>Cardiology Centre of Pauls Stradins Clinical University Hospital (PSCUH)</i>. ○ Pacjent kontaktuje się ze specjalistą Rejestru poprzez infolinię, po ocenie informacji udzielonych przez pacjenta lub jego lekarza, zostaje zaproszony na wizytę ambulatoryjną do <i>the Latvian Cardiology Centre</i>. <p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wczesna diagnoza FH u probanta i jego rodziny; ○ Prowadzenie kaskadowych badań przesiewowych w rodzinach; ○ Zapewnienie dostępu do konsultacji z wykwalifikowanymi kardiologami, przeszkolonymi w diagnostyce FH. <p>Zakres danych:</p> <p>Po zgłoszeniu się pacjenta, specjalista LRFH zbiera dane obejmujące</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Historię medyczną (w tym przedwczesne choroby układu krążenia); ○ Ocenę wyników badań lipidowych (w tym ich zmiany po terapii); <p>Specjalista LRFH ocenia pacjenta w oparciu o DLCN stawiając rozpoznanie: pewna / prawdopodobna / możliwa FH;</p>
<p>REFERCHOL⁶⁹ REgistre Français de l'hypERCHOLestérolémie Familiale</p>	<p>Francja</p>	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Krajowy rejestr FH, utworzony w 2015 r. przez <i>Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose</i>; ○ Rejestr obejmuje dorosłych i dzieci z HoFH i HeFH zidentyfikowaną na podstawie badań genetycznych lub oceny DLCN >5. ○ W rejestrze uczestniczy 20 ośrodków klinicznych i szpitalnych we Francji metropolitalnej i jej terytoriach zamorskich; ○ W rejestrze znajduje się 11 774 pacjentów, z których 539 jest w wieku <18 lat (stan na czerwiec 2025 r.); ○ U 80% zarejestrowanych pacjentów wykonano testy genetyczne w celu zidentyfikowania potencjalnych mutacji. <p>Cele rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gromadzenie danych klinicznych i biologicznych dotyczących pacjentów z FH, zbieranych podczas konsultacji w wyspecjalizowanych ośrodkach we Francji; ○ Utworzenie systemu monitorowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną; ○ Promowanie kaskadowych badań genetycznych, zaczynając od probanta; ○ Monitorowanie praktyk klinicznych w zakresie diagnostyki, postępowania terapeutycznego oraz długoterminowego nadzoru nad pacjentami z hipercholesterolemią rodzinną; ○ Ocena potencjalnych różnic geograficznych w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. <p>Zakres danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dane kliniczne i biologiczne uzyskane podczas konsultacji z pacjentami z FH.

⁶⁸ ParHolesterinu. Pozyskano z: <https://parholesterinu.lv/latvian-registry-familial-hypercholesterolemia/>, dostęp z 12.03.2026 r.

⁶⁹ NSFA. Pozyskano z: <https://www.nsfa.asso.fr/recherche-clinique/referchol/>, dostęp z 12.03.2026 r.

MedPed Database ⁷⁰	Czechy	<p>Informacje ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólnokrajowy rejestr pacjentów z FH tworzony w ramach programu MedPed, który działa od 1998 r. ○ Gromadzi dane dla dorosłych i dzieci. <p>Cel rejestru:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktywne poszukiwanie osób z FH i ich krewnych, celem wczesnego wdrożenia terapii. <p>Zakres danych:</p> <p>Na podstawie publikacji naukowych można wnioskować, że w rejestrze gromadzone są m. in. dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Demograficzne i identyfikujące pacjentów; ○ Dane na temat stylu życia (np. palenie papierosów); ○ Historia medyczna; ○ Rozpoznanie kliniczne i obraz choroby; ○ Dane biochemiczne (profil lipidowy);
-------------------------------	--------	--

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); **DLCN** – ang. Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic; **FH** – rodzinna hipercholesterolemia (ang. familial hypercholesterolemia); **HeFH** – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. heterozygous familial hypercholesterolemia); **HoFH** – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. homozygous familial hypercholesterolemia); **ICRM UL** – ang. Institute of Cardiology and Regenerative Medicine, University of Latvia; **LDL-C** – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol); **NICE** – ang. National Institute for Health and Care Excellence; **PSCUH** – ang. Cardiology Centre of Pauls Stradins Clinical University Hospital.

6.3. Podsumowanie

Na świecie funkcjonuje szereg rejestrów dedykowanych pacjentom z hipercholesterolemią rodzinną (FH), obejmujących zarówno populacje krajowe, jak i międzynarodowe. Rejestry te stanowią kluczowe narzędzie w doskonaleniu diagnostyki, monitorowaniu wyników leczenia oraz rozwoju badań nad FH. Ich wspólną cechą jest systematyczne gromadzenie danych klinicznych, demograficznych, rodzinnych oraz laboratoryjnych, co umożliwi ocenę praktyki klinicznej i identyfikację luk w opiece nad pacjentami.

Globalne rejestry, takie jak HICC (pacjenci z HoFH) oraz EAS FHSC (pacjenci z HoFH i HeFH), integrują dane z wielu krajów, pozwalając na analizę dużych populacji pacjentów z HoFH i HeFH, tym samym dokładne i wiarygodne określenie występowania schorzenia oraz porównywanie praktyk terapeutycznych między regionami. Współpraca naukowców z całego świata zaangażowanych w proces diagnostyki i leczenia FH, pozwala na wymianę doświadczeń i prowadzenie wspólnych badań mających na celu poprawę wykrywalności i wczesne leczenie pacjentów z FH.

Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration to globalny rejestr, którego celem jest ocena identyfikacji i leczenia dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią rodzinną. W ramach badania przekrojowego oceniono dzieci i młodzież poniżej 18. roku życia z kliniczną lub genetyczną diagnozą HeFH w momencie wpisu do rejestru FHSC w okresie od 1 października 2015 r. do 31 stycznia 2021 r. Dane w rejestrze zebrano z 55 rejestrów regionalnych lub krajowych w 48 krajach, w tym również z Polski. Główne wyniki badania wskazują, że spośród 63 093 osób w rejestrze FHSC, 11 848 (18,8%) to dzieci lub młodzież poniżej 18. roku życia z HeFH, Mediana wieku w momencie rejestracji w rejestrze wynosiła 9,6 lat (IQR 5,8–13,2). U 89,9% włączonych osób ostatecznie potwierdzono genetycznie diagnozę rodzinnej hipercholesterolemii, a u 10,1% postawiono diagnozę kliniczną. Diagnoza genetyczna była częstsza u dzieci i nastolatków z krajów o wysokich dochodach (92,4%) niż u dzieci i nastolatków z krajów o niskich dochodach. Objawy fizyczne związane z rodzinną hipercholesterolemią, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby sercowo-naczyniowe były rzadkie, ale częściej występowały w krajach o niskich dochodach. 72,4% włączonych dzieci lub nastolatków nie przyjmowało leków obniżających poziom lipidów i miało medianę LDL-C wynoszącą 5,00 mmol/l (IQR 4,05–6,08). W porównaniu z diagnostyką genetyczną, stosowanie niedostosowanych kryteriów klinicznych przeznaczonych dla osób dorosłych i opierających się na bardziej skrajnych fenotypach może spowodować, że 50–75% dzieci i nastolatków z rodzinną hipercholesterolemią nie zostanie zidentyfikowanych.⁷¹

⁷⁰ Vrablík, M., Vaclavová, M., Tichý, L., Soska, V., Bláha, V., Fajkusová, L., ... & Freiburger, T. (2017). Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. *Physiological research*, 66, S1.

⁷¹ European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (2024). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*, 403(10421), 55–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01842-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01842-1).

W wielu krajach funkcjonują krajowe rejestry FH, m. in. w Polsce (Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej), USA (CASCADE FH® Registry – Clinical), Wielkiej Brytanii (The Simon Broome register, Paediatric FH Register), Kanadzie (FH Canada), Niemczech (CaReHigh), Łotwie (LRFH), Francji (REFERCHOL), Czechach (MedPed Database). Rejestry te mają kluczowe znaczenie w zakresie organizacji opieki nad pacjentami na poziomie lokalnym.

Zakres danych gromadzonych w ramach rejestrów obejmuje najczęściej: informacje demograficzne, szczegóły dotyczące rozpoznania klinicznego i/lub genetycznego, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych, historię rodzinną, stosowaną farmakoterapię oraz dane dotyczące zdarzeń klinicznych. Zebrany materiał umożliwia prowadzenie badań obserwacyjnych, analiz porównawczych oraz tworzenie zaleceń praktyki klinicznej. W części rejestrów wskazano również na gromadzenie danych z zakresu wykonywania testów genetycznych (HICC, EAS FHSC, REFERCHOL). Wspólnym elementem większości rejestrów jest wdrażanie i ocena skuteczności badań kaskadowych, które stanowią najefektywniejszą metodę wykrywania nowych przypadków FH. Badania te pozwalają na identyfikację choroby wśród krewnych pacjentów już zdiagnozowanych (probandów), co umożliwia podjęcie terapii na wczesnym etapie życia – często zanim wystąpią powikłania sercowo-naczyniowe.

W większości krajów rejestry zawierają dane zarówno dla dorosłych jak i dzieci. Wyjątek stanowi Wielka Brytania, w której zidentyfikowano dwa oddzielne rejestry: dla populacji pediatrycznej i dla dorosłych. Rejestr pediatryczny (dzieci i młodzież do 18 r.ż.) powstał, w odpowiedzi na zalecenia NICE, w 2012 r., jego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii obniżającej poziom cholesterolu, stan zdrowia i rozwój młodych osób z FH.

7. Opinie ekspertów klinicznych

7.1. Informacje ogólne

W dniu 5 marca 2026 r. przekazano pisma z prośbą o wydanie opinii do 5 ekspertów, konsultantów krajowych w dziedzinie:

- o genetyki klinicznej – prof. dr hab. Anna Latos-Bieleńska;
- o laboratoryjnej genetyki medycznej – dr hab. Edyta Borkowska;
- o pediatrii metabolicznej – dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska;
- o endokrynologii i diabetologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak;
- o kardiologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Bożena Werner.

Opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie przesłali:

- o prof. dr hab. n. med. Bożena Werner;
- o dr hab. n. med. Edyta Borkowska;
- o prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak

Żaden z ekspertów nie zadeklarował wykorzystania sztucznej inteligencji (ang. *artificial intelligence*, AI) w przygotowywaniu opinii eksperckiej.

Ponadto przeprowadzono konsultacje eksperckie on-line w zakresie m. in. aktualnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w analizowanym wskazaniu oraz propozycji kryteriów klinicznych, miejsca realizacji badania i opieki nad pacjentami z dwoma ekspertami klinicznymi w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej:

- o [REDACTED]
- o [REDACTED]

7.2. Opinie ekspertów

Zasadność finansowania świadczenia ze środków publicznych

Wszyscy eksperci, konsultant krajowa w dziedzinie kardiologii dziecięcej jak i laboratoryjnej genetyki medycznej oraz konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej wyrazili pozytywne stanowisko wskazując, że badanie genetyczne metodą NGS powinno być finansowane we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna u dzieci do 18 roku życia.

W przekazanej opinii prof. dr hab. n. med. Bożena Werner, konsultant krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej **wskazała na zasadność finansowania ze środków publicznych świadczenia** „Badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia – NGS”. W opinii Eksperta finansowanie świadczenia umożliwi identyfikację dzieci i całych rodzin z ciężkim genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem metabolizmu lipidów, a wcześniej wdrożone leczenie i odpowiedni styl życia zmniejszą ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Z kolei dr hab. n. med. Edyta Borkowska, konsultant krajowa w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, wskazała, że „proponowane badanie genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci wykonywane metodą NGS mieści się w zakresie projektowanej w koszyku świadczeń kategorii „mały panel NGS”. Zgodnie z projektowanym opisem świadczenia mały panel NGS obejmuje analizę **do 0,2 Mbp sekwencji kodującej wybranych genów związanych z określoną jednostką chorobową**, wykonywaną w diagnostyce zmian germinalnych. Panel obejmujący geny LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 oraz APOE spełnia te kryteria zarówno pod względem liczby analizowanych genów, jak i zakresu sekwencjonowanej sekwencji”. Jednocześnie ekspert podkreśla, że „proponowane świadczenie nie stanowi odrębnej technologii diagnostycznej, lecz szczególny przypadek zastosowania małego panelu NGS w diagnostyce choroby monogenowej. Wprowadzenie oddzielnej procedury dla diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej mogłoby prowadzić do

niepotrzebnej fragmentacji katalogu świadczeń genetycznych oraz powielania technologii już przewidzianych w projektowanym koszyku świadczeń.”. Zdaniem eksperta bardziej spójnym rozwiązaniem systemowym jest traktowanie diagnostyki genetycznej hipercholesterolemii rodzinnej jako jednego ze wskazań klinicznych do wykonania małego panelu NGS, przy jednoczesnym określeniu odpowiednich kryteriów kwalifikacji pacjentów w wytycznych klinicznych lub opisach wskazań refundacyjnych.

Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak, podkreślił, że badania genetyczne stanowią jedyne skuteczne potwierdzenie rodzinnej hipercholesterolemii i odróżnienie jej od innych przyczyn hipercholesterolemii. W opinii, ekspert wskazał, że odpowiednia diagnoza pozwala na wybór skutecznego leczenia – właściwa grupa leków oraz dawki – co może stanowić profilaktykę pierwotną incydentów sercowo-naczyniowych.

Trafność metody diagnostycznej wnioskowanego badania

W opinii prof. dr hab. n. med. Bożeny Werner, najbardziej trafnymi diagnostycznie metodami genetycznymi stosowanymi w rozpoznawaniu rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci do 18. roku życia są techniki oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji. Wskazane przez eksperta geny wchodzące w skład panelu obejmują: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 oraz APOE.

Opinię tę potwierdza dr hab. Edyta Borkowska. Ekspertka podkreśla, że najbardziej trafną metodą diagnostyczną w genetycznej diagnostyce hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci jest NGS **w formie ukierunkowanego panelu genowego**. Jak podkreśla ekspertka, metoda ta umożliwia jednoczesną analizę najważniejszych genów związanych z chorobą i charakteryzuje się wysoką czułością w wykrywaniu wariantów punktowych oraz małych insercji i delecji. Panel pierwszej linii powinien obejmować przede wszystkim geny LDLR, APOB i PCSK9, które odpowiadają za większość przypadków hipercholesterolemii rodzinnej. Ponadto, w diagnostyce różnicowej, jak wskazuje Ekspertka można dodatkowo uwzględnić gen LDLRAP1, związany z autosomalnie recesywną postacią choroby.

Z opinią zgadza się również prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak. Ekspert, również podkreśla, że metoda ta umożliwia jednoczesną ocenę obecności mutacji w wielu genach leżących u podłoża tej choroby takich jak: gen ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, LDLR, PCSK9, APOA5, APOC2, GPIHBP1, LMF1, LPL. Analiza tych genów, zdaniem eksperta umożliwia kompleksowe potwierdzenie rodzinnej hipercholesterolemii, ale także jednoczesne różnicowanie tej choroby z innymi przyczynami hipercholesterolemii u dzieci takimi jak np. sitosterolemia. Ekspert wskazuje, że uzupełnieniem metody NGS może okazać się w niektórych przypadkach metoda MLPA dla genu LDLR, dzięki której można zidentyfikować mutacje o charakterze delecji czy duplikacji, które są charakterystyczne właśnie dla tego genu.

Szacowana liczebność populacji docelowej badania

W odpowiedzi na pytanie dotyczące rocznej szacowanej liczby pacjentów, którzy będą kwalifikować się do przedmiotowego świadczenia prof. dr hab. n. med. Bożena Werner wskazuje co następuje: „W Polsce choruje kilka tysięcy dzieci na hipercholesterolemię rodzinną. Na podstawie informacji w dostępnych źródłach literatury i w związku z brakiem dostępu do Krajowego Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej nie mogę określić wiarygodnie ile dzieci będzie się kwalifikowało do badania. Można będzie określić tę liczbę po okresie roku wykonywania badań przesiewowych lipidogramu w bilansie 6-lątka oraz analizie danych z rejestru.”

Dr hab. Edyta Borkowska, z kolei oszacowała „że roczna liczba dzieci kwalifikowanych do diagnostyki genetycznej NGS w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce może wynosić około **300–500 pacjentów**, z możliwością stopniowego wzrostu wraz z upowszechnieniem diagnostyki i programów wykrywania rodzinnego. Oszacowanie oparte zostało na analizie częstości występowania choroby w populacji, przy czym Ekspertka podkreśliła, że badanie genetyczne wykonuje się wyłącznie u pacjentów z klinicznym podejrzeniem choroby (np. podwyższone LDL-C, dodatni wywiad rodzinny).

W opinii prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka liczbę dzieci kierowanych na badanie, biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia z różnych ośrodków w Polsce oraz fakt przeprowadzania bilansu 6-lątka, można szacować na około 150-200 dzieci rocznie.

Kryteria włączenia i wykluczenia do badania

Zaproponowane przez prof. dr hab. n. med. Bożenę Werner oraz dr hab. Edytę Borkowską kryteria zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych – proponowane kryteria włączenia/wykluczenia do badania

	prof. Bożena Werner	dr hab. Edyta Borkowska	prof. Mieczysław Walczak
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> o mutacja genetyczna w rodzinie, o stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy krwi powyżej 320 mg/dl i/lubi LDL powyżej 190 mg/dl, o kryteria kliniczne hipercholesterolemii rodzinnej u rodziców i /lub przedwczesna choroba wieńcowa u rodzica z hipercholesterolemią. 	<p>Do badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej metodą NGS powinny być kwalifikowane dzieci (<18 r.ż.), u których występuje kliniczne podejrzenie FH, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> o utrzymujące się podwyższone stężenie LDL-C, o rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej u członka rodziny i konieczność wykonania diagnostyki kaskadowej, o utrzymująca się mimo wykluczenia najczęstszych przyczyn wtórnych. 	<ul style="list-style-type: none"> o Podwyższony poziom LDL-C na czczo > 130 mg/dl (3,37 mmol/l) (na podstawie dwukrotnie wykonanego badania – 2 badanie w odstępie 4 tygodni); ORAZ o Wykluczenie wtórnych przyczyn zaburzeń lipidowych (zdekompensowana niedoczynność tarczycy, źle wyrównana cukrzyca, definiowana jako HbA1c >8%; przewlekła choroba nerek, zespół nerczycowy, choroby wątroby, anoreksja); ORAZ o Dodatni wywiad rodzinny (krewni I i/lub II stopnia): <ul style="list-style-type: none"> - przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60 r.ż.); LUB - obecność żółtaków ścięgien i/lub rąbka rogówkowego (<45 r.ż.); LUB - LDL-C >95. centyla (Uwaga AOTMIT: na podstawie kryteriów diagnostycznych Dutch Lipid Clinic Network) LUB o mutacja potwierdzona molekularnie u co najmniej jednego z rodziców.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> o wtórne przyczyny hipercholesterolemii: cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby, sterydoterapia i inne. 	<ul style="list-style-type: none"> o stwierdzona wtórna przyczyna hipercholesterolemii (np. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby, otyłość lub nieprawidłowa dieta), o brak przesłanek klinicznych lub rodzinnych sugerujących hipercholesterolemię rodzinną. 	<ul style="list-style-type: none"> o Podwyższony poziom LDL-C na czczo < 130 mg/dl (3,37 mmol/l) (na podstawie dwukrotnie wykonanego badania – 2 badanie w odstępie 4 tygodni); LUB o Istnienie wtórnych przyczyn zaburzeń lipidowych (zdekompensowana niedoczynność tarczycy, źle wyrównana cukrzyca, definiowana jako HbA1c >8%; przewlekła choroba nerek, zespół nerczycowy, choroby wątroby, anoreksja); LUB o Brak dodatniego wywiadu rodzinnego (krewni I i/lub II stopnia) w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej oraz podwyższonego stężenia LDL-C.

[Źródło: opinie ekspertów klinicznych]

Poradnie specjalistyczne kierujące na badania

W opinii prof. dr hab. n. med. Bożeny Werner pacjenci powinni być kierowani na badanie w następujących poradniach specjalistycznych: poradnia genetyczna; poradnia endokrynologii i diabetologii dla dzieci; poradnia chorób metabolicznych; poradnia kardiologiczna dla dzieci.

W opinii dr hab. Edyty Borkowskiej pacjenci powinni być kierowani na badania w poradni endokrynologicznej dla dzieci, poradni diabetologicznej dla dzieci lub poradni chorób metabolicznych dla dzieci w ramach AOS. Jak wskazuje Ekspertka, w zakresie interpretacji wyniku i poradnictwa rodzinnego wskazana jest możliwość konsultacji w poradni genetycznej.

W opinii prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka pacjenci powinni być kierowani na badania w poradni diabetologicznej dla dzieci, poradni endokrynologii dla dzieci, poradni chorób metabolicznych, poradni chorób metabolicznych dla dzieci oraz poradni genetycznych. Ekspert wskazuje również, że z poradni tych powinna być wyodrębniona „Poradnia Lipidowa dla dzieci”. Ponadto w opinii konsultanta krajowego wszyscy lekarze specjaliści tych poradni posiadają wiedzę i kompetencje do kierowania pacjentów na badanie genetyczne w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii.

Szacowany koszt badania

Prof. dr hab. n. med. Bożena Werner wskazała szacowany koszt realizacji wnioskowanego świadczenia (panel 5-genowy) na poziomie **2000 zł**. Dr hab. Edyta Borkowska oszacowała koszt realizacji badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej metodą NGS na poziomie **około 1800–2200 zł na pacjenta**. Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak oszacował roczny koszt wszystkich badań (przy wskazanej uprzednio liczbie kierowanych dzieci – 150-200 rocznie) na kwotę 520 000 zł.

Dodatkowo w ramach konsultacji prowadzonych w ramach spotkań prowadzonych „on-line” z ██████████ ██████████ omówione zostały proponowane kryteria kliniczne kwalifikujące do wykonania badania genetycznego oraz kwestie dotyczące poradni specjalistycznych, w ramach których pacjenci powinni być kierowani na badania i szacowanej populacji. W ramach spotkań eksperci zwrócili uwagę na następujące, istotne kwestie związane z realizacją badań genetycznych u pacjentów pediatrycznych z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej:

- Rozpoznanie konkretnej mutacji umożliwia zastosowanie bardziej ukierunkowanych i jednocześnie tańszych badań diagnostycznych u krewnych. Identyfikacja wariantu patogennego pozwala ograniczyć diagnostykę rodzinną do analizy jednego, zdefiniowanego genu; przy czym należy mieć na uwadze, że osoba badana może być nosicielem wariantu patogennego również w innym genie.
- Rozpoznanie genetyczne wpływa przede wszystkim na stratyfikację ryzyka u pacjenta, kwalifikację do niektórych form leczenia (np. programy lekowe w przypadku oporności lub nietolerancji na statyny), decyzję rodziców o rozpoczęciu leczenia statynami oraz ma konsekwencje społeczne związane z diagnostyką kaskadową.
- W odniesieniu do kryterium obejmującego wykluczenie innych przyczyn zaburzeń lipidowych przed skierowaniem na badanie genetyczne – ekspert kliniczny zwrócił uwagę na możliwość jednoczesnego występowania u pacjenta różnych przyczyn zaburzeń lipidowych co nie powinno jednoznacznie wykluczać konieczności potwierdzenia genetycznego hipercholesterolemii rodzinnej.
- Zasadnym jest uwzględnienie w odniesieniu do miejsca realizacji świadczenia również poradni „niedziecięcych” z uwagi na fakt, że w poradniach tych również leczone są osoby poniżej 18. roku życia.
- Zasadnym jest uwzględnienie w ramach badania szerszego (11-genowego) panelu NGS w diagnostyce pacjentów – z uwagi na diagnostykę różnicową z innymi zaburzeniami lipidowymi o podłożu genetycznym.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

8.1. Metodyka

W celu identyfikacji informacji dotyczących statusu refundacyjnego wykonywania badań genetycznych metodą NGS w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia w innych krajach, w dniu 13.03 oraz 16.03. 2026 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano słowa kluczowe (w języku angielskim i odpowiednikach krajowych): *next generation sequencing*, *next-generation sequencing*, *NGS*, *familial hypercholesterolemia*, *heterozygous familial hypercholesterolaemia* *homozygous familial hypercholesterolaemia*. Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach internetowych:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>, <https://www.england.nhs.uk>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>, <https://www.iqwig.de/>, <https://www.g-drg.de/>, <https://www.dkgev.de/>, https://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html),
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/en/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>),
- Australia (<http://www.health.gov.au>),
- USA (<https://www.ahrq.gov>, <https://www.nlm.nih.gov/> <https://www.healthybluekansas.com/>, <https://www.healthybluekansas.com/>).

8.2. Opis rekomendacji refundacyjnych w wybranych krajach

W ramach analizy wytycznych refundacyjnych zidentyfikowano informacje dotyczące finansowania diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci przy użyciu testów genetycznych, w tym szczególnie NGS, ze środków publicznych w następujących krajach: Wielka Brytania, Francja, Australia, Czechy i Niemcy. Szczegółowe zestawienie informacji przedstawiono poniżej.

Wielka Brytania

W Wielkiej Brytanii refundacja paneli genowych **NGS** jest centralnie regulowana przez NHS England poprzez *National Genomic Test Directory*, który określa zakres badań finansowanych w poszczególnych wskazaniach. Refundowane są wyłącznie testy ujęte w katalogu i wykonywane przez wyspecjalizowane jednostki (*Genomic Laboratory Hubs*). Każdy test genetyczny zleca się wyłącznie w sytuacji, gdy jego wynik może realnie wpłynąć na postępowanie kliniczne wobec pacjenta lub rodziny, obejmujące diagnostykę, leczenie, nadzór oraz decyzje reprodukcyjne. W *National Genomic Test Directory* w rozdziale XII. *Lipids* wskazanie kliniczne "R.134 *Familial hypercholesterolaemia*" [bez ograniczenia wiekowego; przyp. Analityka] określono, że NHS refunduje mały panel genowy NGS, po spełnieniu określonych warunków:

- Uzyskano wynik >5 wg kryteriów Dutch (lub Welsh) *Lipid Clinic Score*, lub
- *Simon Broome criteria* wskazują na możliwą rodzinną hipercholesterolemię (po ocenie w specjalistycznej *Lipid Clinic* lub *Familial Hypercholesterolaemia service*),
- Zasadność skierowania (ang. *referrals for testing will be triaged*) na badanie genetyczne ocenione przez *the Genomic Laboratory*, na badania genetyczne powinny być kierowane osoby, u których diagnoza genetyczna lub genomiczna będzie stanowić podstawę leczenia pacjenta lub jego rodziny.

Uprawnienia do kierowania na badania genetyczne posiadają specjaliści: kardiologii, patolodzy (ang. *chemical pathology*), genetyki klinicznej, poradni metabolicznych (ang. *metabolic medicine*) oraz **pediatrii**⁷².

W ramach małego panelu uwzględniono geny: **APOB, APOE, LDLR, LDLRAP1, PCSK9**⁷³.

W Wielkiej Brytanii, w ramach NHS, realizowany jest program badań przesiewowych wśród dzieci i ich rodziców, tj. *Child-Parent Screening Service* (CPSS). W ramach programu u dzieci w wieku 1–2 lat, podczas szczepień ochronnych, wykonuje się badanie poziomu cholesterolu (nakłucie pięty), a w przypadku podwyższonego stężenia przeprowadza się dalszą analizę genetyczną, nie wskazano metody wykonania badania genetycznego. U dzieci z pozytywnym wynikiem testu genetycznego wdraża się odpowiednią dietę, a u rodzica, ze zidentyfikowaną podczas badania kaskadowego FH wdraża się leczenie statynami⁷⁴.

Francja

We Francji decyzje refundacyjne opierają się na ocenach dokonanych przez *Haute Autorité de Santé* (HAS). Nie odnaleziono decyzji refundacyjnych wskazujących na refundację badań w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 r.ż. metodą NGS. Natomiast w 2023 r. HAS (fr. *La Haute Autorité de santé*) **wydał pozytywną ocenę dla wniosku** złożonego przez organizację pacjenckie **w sprawie wprowadzenia programu wczesnego wykrywania FH**. HAS dostrzega problem FH oraz potrzebę lepszej wykrywalności FH, jednocześnie wskazując, że testy genetyczne mogą być elementem screeningu kaskadowego (wskazanie testów genetycznych jako opcji, nie decyzji o wdrożeniu czy finansowaniu), uznając je za koszt-efektywną metodę. HAS zauważa, że dotychczas we Francji nie istnieje krajowa strategia badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej, a za wdrożenie strategii badań przesiewowych odpowiada Ministerstwo Zdrowia i Profilaktyki. Jednocześnie HAS wskazuje, że program badań przesiewowych zostanie uwzględniony w bieżących pracach nad wytycznymi klinicznymi⁷⁵.

Australia

W australijskim, rządowym wykazie świadczeń medycznych – *Medicare Benefits Schedule* (MBS), publikowanym przez *Australian Department of Health*, w kategorii – usługi laboratoryjne (ang. *Pathology Services*), grupie P7 – Genetyka, pozycji – 73352 wskazano świadczenie refundowane związane z panelem genowym: wykrywanie germinalnych wariantów linii zarodkowej powodujących rodzinną hipercholesterolemię (obejmujące geny **LDLR, PCSK9, APOB**). Badane genetyczne może być zlecone wyłącznie przez specjalistę lub lekarza konsultanta i dotyczy pacjentów, którzy:

- Nie mają zidentyfikowanej mutacji rodzinnej oraz
- Spełniają przynajmniej jeden warunek:
- wynik Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) ≥ 6 , lub
- poziom cholesterolu LDL $\geq 6,5$ mmol/L bez wtórnych przyczyn, lub
- poziom cholesterolu LDL 5,0–6,5 mmol/L + oznaki przedwczesnej lub przyspieszonej miażdżycy.

Badanie genetyczne można wykonać u pacjenta **tylko raz w życiu**. Opłata za badanie (ang. *Fee*): 1 200,00 USD, refundacja 75%: 900,00 USD / 85%: 1 095,50 USD⁷⁶.

Czechy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia Czech, badanie metodą NGS dla zmian germinalnych jest objęte finansowaniem (kod 94363). Wskazano, że procedura pozwala na określenie wariantów patogennych odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój określonych grup chorób dziedzicznych, w tym m. in. **dziedzicznych zaburzeń metabolicznych**, Metoda nie wykrywa niektórych rodzajów zmian w genomie (np. dużych rearanżacji genów lub ekspansji trinukleotydów)

⁷² NHS (2025). *National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Version 8.1.*

⁷³ Genomic England. (2023) Pozyskano z: <https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/772/v2.0>, dostęp z 13.03.2026 r.

⁷⁴ Heartuk. Pozyskano z: <https://www.heartuk.org.uk/primary-care-resource-centre/cpps>, dostęp z 16.03.2026 r.

⁷⁵ HAS (2023). *Décision n°2023.0121/DC/SEU du 23 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relative au droit d'alerte des associations Alliance Maladies Rares et Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales concernant la demande d'un dépistage précoce de l'hypercholestérolémie familiale.* Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3424083/fr/decision-n-2023-0121/dc/seu-du-23-mars-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relative-au-droit-d-alerte-des-associations-alliance-maladies-rares-et-association-nationale-des-hypercholesterolemies-familiales-concernant-la-demande-d-un-depistage-precoce-de-l-hypercholesterolemie-familiale, dostęp z 13.03.2026 r.

⁷⁶ Australian Government. Department of Health, Disability and Ageing. MBS Online. 2020. Pozyskano z: <https://www9.health.gov.au/mbs/fullDisplay.cfm?type=item&q=73352>, dostęp z 13.03.2026 r.

i wymaga ukierunkowanego potwierdzenia wykrytych wariantów patogennych alternatywną metodą genetyki molekularnej. Świadczenie jest w pełni refundowane, **badanie danych genów** można wykonać **raz w ciągu całego życia**, wyłącznie w specjalistycznym ośrodku⁷⁷.

Dodatkowo w Czechach przygotowany jest ogólnokrajowy projekt pilotażowy badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u noworodków. Projektem zostanie objętych 10 000 noworodków, u których zostanie oznaczony poziom lipidów – cholesterolu całkowitego i LDL. U 1 500 noworodków z najwyższym poziomem cholesterolu w całej badanej kohorcie zostanie przeprowadzone badanie genetyczne w kierunku mutacji wywołujących FH, tj. analiza NGS mutacji DNA w 9 genach: **LDLR, APOB, APOE, PCSK9, LDLRAP1, STAP1, ABCG5, ABCG8, LIPA** i markerach poligenowych. Projekt jest współfinansowany przez *European Social Fund (Operational Program Employment)* oraz budżet państwa Republiki Czeskiej, zarejestrowany w Ministerstwie Pracy i Spraw Socjalnych Republiki Czeskiej pod numerem ID: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0009642⁷⁸.

Niemcy

Badanie NGS jest refundowane w Niemczech⁷⁹. NGS jest rekomendowane i wykonywane jako pierwsze badanie, np. u poważnie chorych dzieci, zapewniając wysoką wykrywalność wariantów patogennych. Usługi NGS są rozliczane w Niemczech za pomocą stawek w niemieckim systemie rozliczeń medycznych (niem. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EBM*) GOP 11513 (procedura „poszukiwania mutacji postnatalnych w celu wykrycia lub wykluczenia klinicznie istotnej lub wywołującej chorobę konstytucjonalnej mutacji genomowej”)⁸⁰.

W Niemczech istnieje program badań przesiewowych dla dzieci w kierunku FH. Program został uruchomiony w 2021 r. w Bawarii, a od 2023 r. został rozszerzony na inne regiony Niemiec. Program obejmuje dzieci w wieku 5–14 lat i przebiega dwuetapowo: u dzieci zostaje zmierzony poziom LDL-C podczas rutynowych wizyt pediatrycznych, następnie u pacjentów z LDL-C >130 mg/dl, wykonywany jest dedykowany panel genetyczny w kierunku FH. U krewnych pierwszego stopnia wykonywane jest kaskadowe badanie przesiewowe⁸¹.

USA

W USA refundacja badań genetycznych zależy od konkretnego ubezpieczyciela oraz spełniania określonych kryteriów klinicznych⁸². Dla przykładu, polityka *Healthy Blue Medical* w zakresie testów genetycznych w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii wskazuje, że badania genetyczne w celu wykrycia patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów FH **jest konieczne z medycznego względu**, bez wtórej przyczyny FH, po spełnieniu określonych kryteriów medycznych. U osób, które nie ukończyły 18 spełnione muszą być określone warunki, tj.:

- o dwa lub więcej pomiarów poziomu LDL-C ≥ 190 mg/dl;
- o występowanie co najmniej jednego z kryteriów: krewny I stopnia z FH lub krewny I stopnia, u którego zdiagnozowano przedwczesną chorobę wieńcową lub brak informacji na temat historii rodzinnej (np. w przypadku adopcji).

Testy genetyczne obejmują analizę genów w **LDLR, APOB i PCSK9** oraz **LDLRAP1**⁸³.

Natomiast *Medicaid*, wspólny program federalno-stanowy, może pokrywać koszty badań genetycznych, ale zasady ich udzielania są złożone i znacznie różnią się między stanami. Niektóre świadczenia są obowiązkowe w całym kraju, jednak

⁷⁷ Ministerstva zdravotnictví. (2026). Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb. Pozyskano z: <https://www.e-sbirka.cz/sb/1998/134?zalozka=text>, dostęp z 16.03.2026 r.

⁷⁸ Ichgcp. Pilot Project of Familial Hypercholesterolemia Screening in Newborns in the Czech Republic (CzeCH-IN). Pozyskano z: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/nct05638022>, dostęp, 16.03.2026 r.

⁷⁹ AliraHealth. Pozyskano z: <https://alirahealth.com/education-hub/germany-shifts-from-next-generation-sequencing-panels-to-whole-genome-sequencing-coverage/>, dostęp z 16.03.2026 r.

⁸⁰ BVDH-Verbandsmitteilungen. (2023). Statements für und Fragen an die Gesundheitspolitik NGS-Next Generation Sequencing in ambulanter und klinischer Versorgung. *medizinische genetik*, 35(1), 83–87. <https://doi.org/10.1515/medgen-2023-2011>,

⁸¹ Schunkert, H., Sanin, V. (2023). VRONI goes North – FH paediatric screening in Germany. Pozyskano z: <https://fheurope.org/latest-news/vroni-goes-north-fh-paediatric-screening-in-germany>, dostęp z 16.03.2026 r.

⁸² NIH. National Human Genome Research Institute. Pozyskano z: <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Coverage-Reimbursement-of-Genetic-Tests>, dostęp z 17.03.2026 r.

⁸³ Healthy Blue Medical. (2025). Policies Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. Pozyskano z: <https://www.southcarolinablues.com/web/public/brands/medicalpolicyhb/external-policies/genetic-testing-for-familial-hypercholesterolemia/>, dostęp z 17.03.2026 r.

zakres pokrycia kosztów określonych procedur medycznych, takich jak badania genetyczne, może się znacznie różnić w zależności od stanu. Stany określają, które usługi opcjonalne będą objęte ubezpieczeniem, i ustalają własne kryteria konieczności medycznej wdrożenia danego świadczenia. W rezultacie test genetyczny objęty programem *Medicaid* w jednym stanie, w innym może być niedostępny lub wymagać spełnienia bardziej rygorystycznych kryteriów. Istotnym wyjątkiem od decyzji stanowych są beneficjenci poniżej 21. roku życia, którzy są objęci obowiązkowym świadczeniem z tytułu wczesnych i okresowych badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia (ang. *Early and Periodic Screening, Diagnostic, and Treatment, EPSDT*). Jeśli test genetyczny uznany jest za medycznie konieczny do zdiagnozowania lub ukierunkowania leczenia choroby dziecka, obowiązek EPSDT wymaga, aby stanowy program *Medicaid* pokrył jego koszt. Dla przykładu, niektóre stany uwzględniły pokrycie kosztów sekwencjonowania całego genomu, dla pacjentów pediatrycznych, którzy spełniają określone kryteria kliniczne w ramach świadczenia EPSDT. Ubezpieczenie zwykle pokrywa koszty, jeśli wynik badania pozwala na postawienie ostatecznej diagnozy, np. badanie w celu potwierdzenia **podejrzenia choroby dziedzicznej jest zazwyczaj objęte ubezpieczeniem**, gdy jego wynik bezpośrednio wpłynie na leczenie⁸⁴.

Tabela 8. Zestawienie danych z zakresu refundacji badania genetycznego metodą NGS w kierunku FH u dzieci w wybranych krajach

Kraj	Refundacja NGS w diagnostyce FH u dzieci (TAK/NIE)	Zakres genów	Inne
Wielka Brytania	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ○ APOB, ○ APOE, ○ LDLR, ○ LDLRAP1, ○ PCSK9. 	Mały panel genowy NGS, po spełnieniu określonych warunków (na badania genetyczne może kierować pediatra).
			Program screeningowy FH u dzieci – nie wskazano metody badania genetycznego.
Francja	NIE	Brak informacji	HAS wydało opinię o zasadności tworzenia programu badań przesiewowych u dzieci, w tym uwzględniających badania genetyczne, nie wskazując jednoznacznie metody diagnostycznej.
Australia	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ○ LDLR, ○ PCSK9, ○ APOB. 	Nie określono kryterium wiekowego. W ramach wskazanych genów może być wykonane raz w życiu – po spełnieniu określonych kryteriów.
Czechy	TAK	Nie określono	W rozporządzeniu MZ Czech – NGS w pełni refundowany dla zmian germinalnych – bez kryterium wiekowego.
		<ul style="list-style-type: none"> ○ LDLR, ○ APOB, ○ APOE, ○ PCSK9, ○ LDLRAP1, ○ STAP1, ○ ABCG5, ○ ABCG8, ○ LIPA. 	Projekt programu badań przesiewowych w kierunku FH u noworodków – wykorzystanie NGS. W ramach wskazanych genów badanie molekularne – raz w życiu .
Niemcy	TAK	Nie określono	Refundacja NGS – brak kryterium wiekowego.
			Program badań przesiewowych dla dzieci w wieku 5–14 lat, w tym wykonanie dedykowanego panelu genetycznego w kierunku hipercholesterolemii.
USA	TAK	<ul style="list-style-type: none"> ○ LDLR, ○ APOB ○ PCSK9 ○ LDLRAP1 	Healthy Blue Medical refunduje badania NGS po spełnieniu określonych kryteriów.
		Nie określono	<i>Medicaid</i> refunduje testy genetyczne w populacji do 21 r.ż. jeśli są medycznie uzasadnione.

[Opracowanie własne AOTMiT]

⁸⁴ Medicaid. Pozyskano z : <https://biologyinsights.com/is-genetic-testing-covered-by-medicaid/>, dostęp z 17.03.2026 r.

8.3. Podsumowanie

- Zidentyfikowano informacje na temat refundacji metody NGS w ramach diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej w 4 krajach: Wielkiej Brytanii, Czechach, Niemczech, USA.
- W Australii badania genetyczne w populacji ogólnej w kierunku 3 genów związanych z FH są refundowane, jednakże nie określono metody testu diagnostycznego.
- Badanie genetyczne wykonywane jest u osób spełniających określone kryteria, tj. określona liczba punktów wg DLCN / *Simon Broome criteria* (Wlk. Brytania, Australia), poziom LDL-C i wykluczenie przyczyn wtórnych (Australia, USA).
- W Australii, USA, Wielkiej Brytanii, Czechach spólnie wskazuje się na wykonanie badania genetycznego obejmującego geny: **LDLR**, **PCSK9**, **APOB**. W Wielkiej Brytanii badanie genetyczne uwzględnia dodatkowo geny APOE, LDLRAP1, a w Czechach również APOE, LDLRAP1, STAP1, ABCG5, ABCG8, LIPA.
- W większości krajów refundacja badań NGS lub ogólnie genetycznych bez wskazania metody odnosi się do populacji ogólnej, bez jednoznacznego ograniczenia do kryterium związanego z wiekiem.
- W USA refundacja badań genetycznych zależy od konkretnego ubezpieczyciela oraz spełniania określonych kryteriów klinicznych. W ramach Medicaid, wspólnego programu federalno-stanowego, testy genetyczne są refundowane przez ubezpieczenie w populacji do 21 r.ż. w ramach *Early and Periodic Screening, Diagnostic, and Treatment*, jeśli są medycznie uzasadnione. W ramach *Healthy Blue* wskazano, że testy NGS w kierunku FH są objęte ubezpieczeniem po spełnieniu określonych kryteriów medycznych (m.in. poziom LDL, historia rodzinna).
- W Wielkiej Brytanii, Czechach oraz Niemczech prowadzone są badania przesiewowe hipercholesterolemii rodzinnej, z wykorzystaniem badań genetycznych, w tym NGS.
- We Francji badanie metodą NGS w zakresie diagnostyki hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży nie są refundowane, jednak HAS uważa za zasadne wdrożenie badań przesiewowych u dzieci, w tym badań genetycznych.
- W Czechach oraz Australii test genetyczny w kierunku mutacji w określonych genach można wykonać raz w życiu.

9. Przegląd analiz ekonomicznych

9.1. Metodyka

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczący rozważanego problemu decyzyjnego. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu analiz efektywności ekonomicznej

Kryteria	Zmienna	Opis
Kryteria włączenia	Populacja docelowa	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci pediatryczni (≤ 18 r.ż.) z podejrzeniem FH (w tym grupy wysokiego ryzyka zidentyfikowane na podstawie wyników badań biochemicznych) lub rozpoznaniem „prawdopodobnym”, „możliwym” lub „niepotwierdzonym” na podstawie kryteriów klinicznych. ○ Pacjenci pediatryczni (≤ 18 r.ż.) z rozpoznaniem HeFH w badaniach oceniających reklasyfikację rozpoznania.
	Interwencja	Panele celowane NGS (panele ukierunkowane na sekwencjonowanie wybranych fragmentów jednego lub wielu genów).
	Komparator	Brak ograniczeń.
	Punkty końcowe	Punkty końcowe typowe dla konkretnych typów analiz ekonomicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ analiz efektywności kosztów (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>, CEA), ○ analiz użyteczności kosztów (ang. <i>cost utility analysis</i>, CUA), ○ analiz konsekwencji kosztów (ang. <i>cost consequences analysis</i>, CCA), ○ analiz minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>, CMA), takie jak: ICER (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>), ICUR (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>), zyskane QALY (ang. <i>quality-adjusted life years</i>), redukcja DALY (ang. <i>disability-adjusted life years</i>), zyskane LYG (ang. <i>life years gained</i>), koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego, liczba/koszt unikniętych zdarzeń zdrowotnych.
	Metodyka badań	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych (np. analiz efektywności kosztów, użyteczności kosztów, konsekwencji kosztów lub minimalizacji kosztów).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ○ Populacja/interwencja inne niż określona w kryteriach włączenia, ○ Doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski, ○ Badania inne niż przeglądy systematyczne, ○ Abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu, ○ Przeglądy systematyczne uwzględniające wyłącznie analizy kosztów korzyści (ang. <i>cost benefit analysis</i>, CBA), które zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie są rekomendowane w polskich warunkach. 	

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono dnia 16.03.2026 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej: MEDLINE (via Ovid) oraz EMBASE (via Ovid).

Proces selekcji przeprowadzono dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia/wykluczenia. W pierwszym etapie analizowano tytuły oraz streszczenia, na podstawie których została opracowana lista badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych. W drugiej kolejności przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne wersje publikacji, uwzględniając przy tym wszystkie kryteria włączenia do analizy. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w załączniku nr 4. Proces selekcji publikacji przedstawiono na diagramie PRISMA w załączniku nr 5.

9.2. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia, tj. odnoszących się jednocześnie do populacji pediatrycznej (≤ 18 r.ż.) z podejrzeniem FH lub rozpoznaniem HeFH oraz do interwencji w postaci paneli celowanych NGS.

Dostępne w zidentyfikowanej literaturze naukowej analizy ekonomiczne przede wszystkim obejmują znacznie szersze, heterogeniczne populacje, w tym osoby dorosłe (np. w wieku 16–70 lat), populację ogólną, pacjentów z przedwczesnym zawałem mięśnia sercowego, a także krewnych pacjentów z FH. W części badań uwzględniano również dzieci (np. w wieku

1–2, 10 lub 16 lat), jednak wyniki nie były raportowane w sposób umożliwiający wyodrębnienie efektów ekonomicznych dla ściśle zdefiniowanej populacji i interwencji zgodnej z niniejszym zleceniem.

Ponadto, zidentyfikowane analizy koncentrowały się głównie na strategiach badań przesiewowych, w szczególności na kaskadowych badaniach przesiewowych w kierunku FH, a nie na oportunistycznej diagnostyce w wyraźnie zdefiniowanej populacji pediatrycznej. Oznacza to, że oceniane interwencje stanowiły element szerszych programów identyfikacji przypadków w rodzinach pacjentów z FH lub w populacji ogólnej, co ogranicza możliwość bezpośredniego odniesienia wyników do analizowanego problemu decyzyjnego. Analizowane strategie obejmowały zróżnicowane podejścia np. strategie oparte wyłącznie na analizie lipidogramu, strategie obejmujące wykonanie w pierwszej kolejności badania lipidogramu, a następnie badania genetycznego (lub odwrotnie) oraz strategie jednoczesnego wykonywania badania lipidogramu wraz z badaniem genetycznym. Tym samym analizy obejmują szerszy zakres interwencji niż oceniane w niniejszym raporcie świadczenie, które zakłada wyłącznie badania w populacji dzieci poniżej 18. roku życia.

Dodatkowo, w wielu badaniach brakowało precyzyjnego określenia zastosowanej metody diagnostycznej na poziomie technologicznym. Interwencje były opisywane ogólnie jako „testy genetyczne” lub zestawiane z oznaczeniami stężenia LDL-C, bez jednoznacznego wskazania, czy wykorzystywano panele celowane NGS. Uniemożliwia to ocenę efektywności kosztowej tej konkretnej technologii.

Pomimo niespełnienia kryteriów włączenia przeglądów systematycznych, część badań pierwotnych dostarcza ogólnych informacji na temat opłacalności różnych strategii wykrywania FH. Przykładowo, w pierwotnej analizie ekonomicznej McKay 2018⁸⁵ (uwzględnionej w 6/8 włączonych publikacji do selekcji w oparciu o pełne wersje), przeprowadzonej w populacji dzieci w wieku 1–2 lat w Wielkiej Brytanii, oceniano różne strategie badań przesiewowych obejmujące oznaczenia stężenia cholesterolu oraz testy genetyczne, stosowane sekwencyjnie lub równolegle, z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia kaskadowego screeningu krewnych. W badaniu uwzględniono zarówno szerokie testowanie genetyczne (NGS), jak i ukierunkowane badania genetyczne wykonywane u osób, u których wcześniej zidentyfikowano mutację w rodzinie. Wyniki tego badania wskazują, że strategie łączące identyfikację przypadków indeksowych (probanta) z dalszym badaniem krewnych (screening kaskadowy) mogą być efektywne kosztowo, przy czym najbardziej korzystne wyniki uzyskano dla podejścia polegającego na wykonaniu testu genetycznego u osób z dodatnim wynikiem oznaczenia cholesterolu, połączonym z badaniem krewnych (**ICER ok. 14 572 EUR/QALY**). Jednocześnie strategie nieuwzględniające dalszego badania krewnych lub opierające się na równoległym stosowaniu testów genetycznych wiązały się z gorszą efektywnością kosztową. Należy jednak podkreślić, że mimo uwzględnienia technik sekwencjonowania, analiza ta nie pozwala na jednoznaczną ocenę efektywności kosztowej paneli celowanych NGS jako odrębnej technologii, ponieważ były one elementem szerszych strategii diagnostycznych oraz nie stanowiły jednoznacznie wyodrębnionej interwencji porównawczej.

Zbliżone obserwacje odnotowano również w innych przeglądach, w których wskazywano, że powszechne badania przesiewowe (ang. *universal screening*) wśród młodzieży (np. w wieku 16 lat) są bardziej efektywne kosztowo niż brak screeningu, a ich efektywność może być porównywalna do strategii kaskadowych w długim horyzoncie czasowym. Ponadto, strategie polegające na wczesnym screeningu dzieci (np. w wieku 1–2 lat) połączonym z tzw. odwrotnym screeniem kaskadowym (tj. badaniem członków rodzin dzieci z rozpoznaniem FH) mogą stanowić potencjalnie wysoce efektywne kosztowo podejście do identyfikacji przypadków (przegląd systematyczny Meng 2024⁸⁶).

9.3. Podsumowanie

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano badań spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia, tj. odnoszących się jednocześnie do populacji pediatrycznej (≤ 18 r.ż.) z podejrzeniem FH lub rozpoznaniem HeFH oraz do interwencji w postaci paneli celowanych NGS. Główne przyczyny wykluczenia obejmowały: analizę populacji mieszanych wiekowo (często z dominującym udziałem dorosłych), brak możliwości

⁸⁵ McKay, A. J., Hogan, H., Humphries, S. E., Marks, D., Ray, K. K., & Miners, A. (2018). Universal screening at age 1-2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolaemia in the UK: A cost-utility analysis. *Atherosclerosis*, 275, 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.047>.

⁸⁶ Meng, R., Wei, Q., Zhou, J., Zhang, B., Li, C., & Shen, M. (2024). A systematic review of cost-effectiveness analysis of different screening strategies for familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*, 18(1), e21–e32. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.11.001>.

wyodrębnienia wyników dla dzieci, ocenę szerokich strategii badań przesiewowych zamiast konkretnej technologii diagnostycznej oraz niewystarczająco precyzyjne raportowanie rodzaju zastosowanych testów genetycznych.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że analizy ekonomiczne w obszarze FH koncentrują się przede wszystkim na ocenie szerokich strategii identyfikacji przypadków, w szczególności screeningu kaskadowego, często w połączeniu z oznaczeniami lipidowymi lub ogólnymi testami genetycznymi. Wyniki tych badań sugerują, że strategie (w tym obejmujące badanie krewnych) osób z rozpoznaniem FH mogą być potencjalnie efektywne kosztowo, jednak efektywność zależy od przyjętej organizacji programu i stosowanych metod diagnostycznych. Ponadto dostępne dane wskazują, że powszechne badania przesiewowe w wybranych grupach wiekowych, a także połączenie wczesnego screeningu dzieci i dalszego badania członków rodziny w przypadku zidentyfikowania mutacji, mogą stanowić potencjalnie efektywne kosztowo podejścia na poziomie populacyjnym, choć szczegółowe porównania i jednoznaczne wnioski są ograniczone.

Podsumowując, mimo istnienia analiz ekonomicznych dotyczących diagnostyki FH, ich wyniki nie mogą zostać bezpośrednio wykorzystane w ocenie efektywności kosztowej paneli celowanych NGS w populacji pediatrycznej zgodnie z niniejszym zleceniem. Identyfikowana baza dowodowa odnosi się do szerszych strategii badań przesiewowych (w szczególności kaskadowych) oraz do populacji mieszanych pod względem wieku, a technologie genetyczne, w tym NGS, stanowią w nich element złożonych ścieżek diagnostycznych, a nie odrębnie ocenianą interwencję.

10. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Warunki realizacji oraz finansowania badań genetycznych w kierunku chorób metabolicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej określają:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.);
- Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ z 2019 r. poz. 167 z późn. zm.).

Badania genetyczne dla pacjentów z chorobami metabolicznymi, w tym z hipercholesterolemią rodzinną zostały wyszczególnione w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Załącznik nr 2 Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji.

Lp.	Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń
M. Badania genetyczne			
913	Brak kodu	Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)	1. Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych
914	Brak kodu	Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH - hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji - do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)	2. Personel: 1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub 2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.
915	Brak kodu	Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji	3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: 1) mikroskop; 2) termocykler; 3) wirówka preparacyjna; 4) pipeta automatyczna; 5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.
916	Brak kodu	Badania biochemiczne lub enzymatyczne	4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia: (...) 3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów: (...) s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych), t) głuchota uwarunkowana genetycznie, u) inne określone choroby genetycznie uwarunkowane (mitochondrialne i inne), w) niepowodzenia rozrodu (brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).

[Źródło: Załącznik nr 1 Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji do RMZ z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm)]

Komentarz analityka AOTMiT: z informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych, diagnostyka genetyczna w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej rozliczana jest w ramach diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych. Kryteria kwalifikacji do badań genetycznych, w tym świadczenia nr 915 „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” z katalogu świadczeń wskazanych w załączniku nr 2 „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji” do RMZ z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.) obejmują: „**s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych)**”. Jednocześnie diagnostyka i leczenie pacjentów z rozpoznaniem i podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej prowadzona jest w poradniach metabolicznych oraz poradniach endokrynologii i diabetologii dziecięcej.

W Zarządzeniu Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ z 2019 r. poz. 167 z późn. zm.), w załączniku 1 wskazano produkt rozliczeniowy przeznaczony do rozliczania kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Katalog zakresów świadczeń w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

Lp.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym
42	11.1210.160.02	badania genetyczne - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia	5.10.00.0000043	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	Punkt	1065,02	x

[Źródło: załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ z 2019 r. poz. 167 z późn. zm.).]

Zgodnie z załącznikiem nr 3 do zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ „Warunki realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie” pkt 8. „Badania genetyczne” warunki wymagane dla świadczenia 5.10.00.0000043 określa załącznik nr 2 do rozporządzenia cz. I lit. M Lp. 913-916 (przedstawiono uprzednio w Tabeli 10).

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, krotność oraz wartość sprawozdanych/rozliczonych świadczeń „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” (5.10.00.0000043) udzielanych osobom do ukończenia 18 roku życia z rozpoznaniem głównym ICD-10 „E78.0 Czysta hipercholesterolemia”. Przedstawione wartości stanowią dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ za lata 2019 – październik 2025. Z uwagi na fakt, że produkt kontraktowy „badania genetyczne - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia (11.1210.160.02)” został wprowadzony zarządzeniem NR 48/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 marca 2023 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ z 2023 r. poz. 48) w zestawieniu uwzględniono również świadczenia udzielone pacjentom z rozpoznaniem ICD-10: E78.0 poniżej 18 roku życia i rozliczone w ramach produktu kontraktowego „badania genetyczne (11.1210.053.02)” oraz „badania genetyczne – świadczenia udzielane osobom do ukończenia 18. roku życia (świadczenia finansowane odrębnie w PSZ)” (11.1210.600.02).

Tabela 12. Liczba unikalnych pacjentów, krotność sprawozdana oraz rozliczona, wartość sprawozdana oraz rozliczona świadczeń w latach 2019–2025 udzielonych pacjentom z rozpoznaniem głównym ICD-10 „E78.0 Czysta hipercholesterolemia” do 18 roku życia.

Produkt kontraktowy	Produkt jednostkowy	Rok	Liczba unikalnych pacjentów	Krotność sprawozdana	Wartość sprawozdana świadczeń [zł]	Krotność rozliczona	Wartość rozliczona świadczeń [zł]
badania genetyczne (11.1210.053.02)	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (5.10.00.0000043)	2019	34	35	36 799	35	36 799
		2020	47	47	48 512	47	50 876
		2021	18	18	17 690	18	17 690
		2022	11	11	13 206	11	13 206
		2023	2	2	3 248	2	3 248
		2024	2	2	3 621	2	3 621
		2025*	1	1	1 917	1	1 917
badania genetyczne - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia (11.1210.160.02)	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (5.10.00.0000043)	2023	46	57	99 519	57	99 519
		2024	159	190	345 414	176	322 452
		2025*	240	258	481 479	190	359 760
badania genetyczne - świadczenia udzielane osobom do ukończenia 18. roku życia (świadczenia finansowane odrębnie w PSZ) (11.1210.600.02)	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (5.10.00.0000043)	2021	52	62	71 561	62	71 561
		2022	34	41	53 577	41	53 577
		2023	1	1	1 721	1	1 721
Łącznie			627	725	1 178 265	643	1 035 948

* do października 2025 r.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ]

W latach 2019–2025 odnotowano spadek liczby unikalnych pacjentów poniżej 18. roku życia z rozpoznaniem ICD-10 „E78.0 – Czysta hipercholesterolemia”, dla których sprawozdano realizację świadczeń w zakresie „badania genetyczne (11.1210.053.02)” – od 34 pacjentów w 2019 r. do 1 pacjenta w roku 2025. Wartość finansowa świadczeń (sprawozdana i rozliczona) w tym zakresie również ulegała zmniejszeniu, z niespełna 37 tys. zł w 2019 roku do około 1,9 tys. zł w roku 2025.

Zmiana ta jest bezpośrednio związana z wyodrębnieniem w 2023 r. nowego zakresu „badania genetyczne – świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18. roku życia (11.1210.160.02)”. W 2023 r. w ramach tego zakresu sprawozdano realizację świadczeń u 46 unikalnych pacjentów, natomiast w 2025 r. liczba ta wzrosła do 240 pacjentów. Liczba świadczeń sprawozdanych w ramach tego zakresu wzrosła z 57 w 2023 r. do 258 w 2025 r. Wartość sprawozdana świadczeń zwiększyła się w tym okresie niemal pięciokrotnie, z około 99,5 tys. zł do ponad 481 tys. zł w 2025 r., z kolei wartość świadczeń rozliczonych z 99,5 tys. zł do blisko 360 tys. zł.

W latach 2021–2023 odnotowano spadek unikatowej liczby pacjentów, u których sprawozdano realizację kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych w ramach zakresu badania genetyczne - świadczenia udzielane osobom do ukończenia 18. roku życia (świadczenia finansowane odrębnie w PSZ) (11.1210.600.02) z 52 pacjentów w roku 2021 do 1 pacjenta w 2023 roku. Łączna wartość sprawozdana i rozliczona świadczeń w tym zakresie wynosiła w roku 2021 – 71,5 tys. zł, z kolei w roku 2023 – niecałe 2 tys. zł.

Łącznie, we wszystkich trzech zakresach, w latach 2019–2025 sprawozdano realizację świadczeń obejmujących kompleksową diagnostykę genetyczną chorób nienowotworowych z uwzględnieniem badań cytogenetycznych

i molekularnych u 627 unikalnych pacjentów, łączna wartość sprawozdana świadczeń wynosiła 1,18 mln zł., a łączna wartość rozliczona świadczeń – 1,04 mln zł.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. poz. 584) w części III „Warunki realizacji porad patronażowych oraz badań bilansowych, w tym badań przesiewowych” w lp. 8 „Roczne obowiązkowe przygotowanie przedszkolne” pkt 13 została dodany zapis: "13) badanie przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej z uwzględnieniem badań: cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy, cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana).", Tym samym do koszyka świadczeń gwarantowanych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (tzw. „bilansu 6-latka”) wprowadzone zostało obowiązkowe przesiewowe badanie lipidogramu mające na celu zidentyfikowanie dzieci z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej. Powyższe w kolejnych latach będzie wiązać się ze zwiększoną liczbą dzieci kierowanych do poradni specjalistycznych oraz wymagających potwierdzenia molekularnego rozpoznania celem wdrożenia właściwej terapii hipolipemizującej.

11. Skutki finansowane dla systemu ochrony zdrowia

11.1. Metodyka analizy

Analiza dotyczy konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.) obejmujących finansowanie badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia metodą NGS (panel 11-genowy: LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9, ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, APOA5, APOC2, LPL).

Przedstawione w niniejszej analizie konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian stanowią wyłącznie szacowane koszty, które będą ponoszone przez płatnika publicznego w związku z objęciem finansowaniem ze środków publicznych badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u pacjentów do 18 roku życia obejmującego sekwencjonowanie NGS - panele celowane małe.

W analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) zastosowano podejście przyjęte w obowiązujących Wytycznych AOTMiT⁸⁷, zgodnie z którym analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, a przedstawiane koszty nie są dyskontowane. Analiza oceny konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2027–2029). Dane kosztowe odzwierciedlają szacunkowe koszty poniesione przez płatnika publicznego związane z udzielaniem ocenianego świadczenia.

Oszacowania kosztów w ramach analizy wpływu na budżet płatnika dokonano przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych wartości parametrów wejściowych – analiza podstawowa oraz wariant minimalny i maksymalny w ramach analizy wrażliwości.

Szacowaną liczbę badań w analizowanym wskazaniu w okresie analizy określono na podstawie opinii eksperta klinicznego przy uwzględnieniu częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w populacji. W analizie nie przeprowadzono prognozy zmian liczebności populacji w oparciu o metody statystyczne. Powyższe wynika z faktu, że znaczny odsetek (75% – opinia eksperta klinicznego) stanowiąc będą dzieci kierowane do poradni specjalistycznych w związku z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej w ramach programu przesiewowego wprowadzonego w 2025 r. Powyższe uniemożliwia opracowanie wiarygodnych modeli prognostycznych opartych na trendach obserwowanych w danych retrospektywnych.

11.2. Założenia analizy

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto założenia na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów klinicznych, umożliwiających oszacowanie kosztów badań ze środków publicznych analizy podstawowej oraz wariantów minimalnego i maksymalnego analizy wrażliwości. W niniejszej analizie uwzględniono następujące parametry:

- Prognozowaną liczbę badań w 3-letnim horyzoncie czasowym (liczba badań genetycznych tj. 11 genowy panel celowany NGS);
- Szacunkowy koszt ocenianego badania przyjęty na podstawie oszacowań własnych Agencji – mały panel genowy NGS;
- Odsetek liczby badań, zgodnie z którym w wariantcie minimalnym liczba badań wynosi 80% wartości przyjętej w analizie podstawowej, natomiast w wariantcie maksymalnym – 120%.

Założenia związane z kalkulacją liczby badań genetycznych i kosztów wraz z podaniem źródeł danych przedstawiono w poniższej tabeli.

⁸⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp 15.05.2024 r.

Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego

Zmienna	Wartość	Źródło danych
Liczba badań genetycznych (małe panele celowane – sekwencjonowanie NGS) – wariant „podstawowy”	1 rok: 300 2 rok: 400 3 rok: 500	Oszacowanie eksperta klinicznego. W analizę przyjęto założenie, w którym panel 11-genowy wykonywany jest w liczbie 1 u każdego kierowanego na badanie pacjenta.
Odsetek badań genetycznych w wariacie „minimalnym”	80%	Założenie własne Agencji
Odsetek badań genetycznych w wariacie „maksymalnym”	120%	Założenie własne Agencji
Koszt ocenianej interwencji	1 869 zł	Oszacowanie własne Agencji dla świadczenia „Mały panel NGS: Analiza do 0,2 Mpz (całe sekwencje kodujące i/lub wybrane fragmenty genów - zmiany germinalne) metodą NGS z głębokością sekwencjonowania minimum 50x dla 97% badanej sekwencji” ¹

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

¹ W ramach przedmiotowego zlecenia została opracowana przez WT AOTMiT wstępna analiza kosztów dla ocenianego badania. Zgodnie z opinią ekspertów panel genetyczny w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej należy zakwalifikować do kategorii „małe panele NGS”. Analiza kosztów dla produktu/badań „MAŁY PANEL NGS: Analiza do 0,2 Mpz (całe sekwencje kodujące i/lub wybrane fragmenty genów - zmiany germinalne) metodą NGS z głębokością sekwencjonowania minimum 50x dla 97% badanej sekwencji” została przygotowana w III wariantach cenowych: Wariant I – obejmował wyłącznie wewnętrzny koszt badania zrealizowanego u świadczeniodawcy (dane przyjęte do analizy od 18 podmiotów); Wariant II – obejmował dodatkowo cenę zewnętrzną w danym podmiocie, pomniejszoną o marżę (dane przyjęte do analizy od 29 podmiotów) oraz Wariant III – wartość uśredniona z wariantu I i II. W ramach przedmiotowej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przyjęto koszt badania na poziomie dla wariantu III wyceny, tj. 1869 zł.

11.3. Liczba badań genetycznych

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prognozowanej na podstawie danych eksperta klinicznego liczby badań genetycznych w latach 2027–2029.

Tabela 14. Szacowana liczba badań genetycznych uwzględnionych w analizie w latach 2027–2029 – wariant minimalny, podstawowy oraz maksymalny

Rok analizy	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2027	240	300	360
2028	320	400	480
2029	400	500	600
Łącznie	960	1 200	1 440

[Źródło: oszacowanie na podstawie opinii Eksperta klinicznego oraz założeń własnych AOTMiT]

11.4. Wyniki analizy

Oszacowania kosztów dokonano zgodnie z przyjętymi w analizie założeniami (patrz rozdział 11.2).

Tabela 15. Szacowane koszty diagnostyki genetycznej pacjentów z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia metodą NGS w latach 2027-2029

Rok analizy	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
2027	448 560,00 zł	560 700,00 zł	672 840,00 zł
2028	598 080,00 zł	747 600,00 zł	897 120,00 zł
2029	747 600,00 zł	934 500,00 zł	1 121 400,00 zł
Łącznie	1 794 240,00 zł	2 242 800,00 zł	2 691 360,00 zł

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

Na podstawie przyjętych założeń dotyczących szacowanej liczby badań genetycznych oraz kosztu jednostkowego celowanego panelu NGS oszacowano całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia metodą NGS (sekwencjonowanie NGS

– panele celowane małe). Koszty te w 3 kolejnych latach od wprowadzenia świadczenia wynoszą w wariantcie podstawowym odpowiednio w:

- 1. roku analizy: 560 700,00 zł;
- 2. roku analizy: 747 600,00 zł;
- 3. roku analizy: 934 500,00 zł.

Szacowne koszty w wariantcie minimalnym w kolejnych latach analizy wahają się od 448 560,00 zł w 1. roku analizy do 747 600,00 zł w 3. roku analizy, z kolei w wariantcie maksymalnym odpowiednio od 672 840,00 zł do 1 121 400,00 zł.

11.5. Ograniczenia analizy

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego obarczona jest następującymi ograniczeniami:

- W analizie wpływu na budżet nie oszacowano kosztów scenariusza „istniejącego” z uwagi na niejednoznaczną sytuację finansowania badań genetycznych w chorobach metabolicznych. Zgodnie z rozporządzeniem koszykowym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej finansowaniu podlegają (w ramach poradni genetycznych) w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” przy czym kryteria kwalifikacji do świadczenia obejmują „choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych)”. Jednocześnie diagnostyka i leczenie pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej odbywa się w ramach poradni metabolicznych, poradni endokrynologicznych oraz poradni diabetologicznych. Z informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z uwagi na konieczność potwierdzenia badaniami genetycznymi rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej diagnostyka genetyczna zaburzeń lipidowych u dzieci jest realizowana w laboratoriach genetycznych w zakresie finansowania pokrywanego z hospitalizacji pacjentów lub na podstawie skierowania z poradni specjalistycznych (AOS) w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej w kierunku chorób nienowotworowych (SOK). Część pacjentów wykonuje również badania genetyczne poza świadczeniami finansowanymi ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę powyższe nie jest możliwe realne oszacowanie kosztów badań genetycznych wykonywanych w kierunku potwierdzenia rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej w ramach scenariusza „istniejącego”.
- W analizie wpływu na budżet liczbę badań genetycznych oszacowano na podstawie danych pozyskanych od ekspertów klinicznych. W celu uwzględnienia niepewności w analizie związanych z szacowaną liczbą świadczeń zastosowano warianty minimalny i maksymalny w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto założenie zgodnie z którym każdemu kierowanemu pacjentowi zostanie wykonany jeden celowany panel NGS (mały panel genomy NGS). W rzeczywistości część populacji kierowanej na badania genetyczne mogą stanowić pacjenci z rozpoznaniem molekularnym hipercholesterolemii rodzinnej w rodzinie, gdzie znany jest wariant patogenny związany z występowaniem choroby. U tych pacjentów możliwe będzie wykonanie badań celowanych ukierunkowanych na zidentyfikowany już w rodzinie wariant patogenny.
- W analizie nie uwzględniono potencjalnych oszczędności wynikających z możliwości diagnostyki kaskadowej w rodzinie pacjenta oraz oszczędności wynikających (perspektywa płatnika publicznego) z wcześniejszego wdrożenia leczenia u pacjentów z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej.
- Analiza przygotowana została z perspektywy płatnika publicznego tym samym nie uwzględniono w niej oszczędności wynikających z wprowadzenia świadczenia z perspektywy społecznej.
- W analizie jako koszt badania genetycznego przyjęto wstępną wycenę (jeden z wariantów) dla badania „mały panel NGS: Analiza do 0,2 Mpsz (całe sekwencje kodujące i/lub wybrane fragmenty genów – zmiany germinalne) metodą NGS z głębokością sekwencjonowania minimum 50x dla 97% badanej sekwencji”. Uwzględniając fakt, że na dzień przekazania niniejszego raportu Agencja jest w trakcie prac dotyczących wyceny poszczególnych badań/produktów rozliczeniowych w ramach zlecenia dotyczącego „Przeglądu oraz przeprowadzenia analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych”, stąd też przedstawioną powyżej wycenę dla ww. produktów należy traktować jako wstępne.

- Wyniki niniejszej analizy należy zatem interpretować jako przybliżone oszacowanie potencjalnych kosztów finansowania analizowanych świadczeń w scenariuszu nowym, przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych i przyjętych założeń analitycznych.

12. Propozycja kryteriów do badania

Propozycja kryteriów klinicznych do badania genetycznego wraz ze wskazaniem poradni specjalistycznej kierującej została opracowana z uwzględnieniem opisu badania przygotowanego przez eksperta w ramach OPŚ, opinii ekspertów klinicznych pozyskanych w ramach przedmiotowego zlecenia, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej i rozwiązań organizacyjnych oraz rozwiązań refundacyjnych przyjętych w innych krajach.

W związku z trwającymi pracami w ramach zlecenia przekazanego pismem z dnia 25 lipca 2025 r., znak: DLG.7000.70.2025.MK, w którym Minister Zdrowia, na podstawie art. 31 n pkt. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przegląd oraz przeprowadzenie analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych oraz w nawiązaniu do opinii przekazanej przez dr hab. n. med. Edytę Borkowską, konsultanta krajowego w dziedzicznie laboratoryjnej genetyki medycznej wnioskowane badanie genetyczne mające na celu diagnostykę hipercholesterolemii rodzinnej u pacjentów do 18 roku życia będzie stanowić jedno ze wskazań klinicznych do wykonania małego panelu NGS. Szczegółowe warunki realizacji świadczenia obejmującego sekwencjonowanie NGS – małe panele genowe zostaną określone w ramach powyżej przywołanego zlecenia.

Proponowane kryteria kliniczne do wskazania obejmującego diagnostykę w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej przedstawiono w tabeli poniżej i stanowią wstępną propozycję, a ustalenie ostatecznego ich brzmienia wymagać będzie dalszych konsultacji publicznych i dostosowania do w ramach prac nad katalogiem badań genetycznych w chorobach nowotworowych i nienowotworowych.

Tabela 16. Propozycja kryteriów kwalifikacji do badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia (sekwencjonowanie NGS - panele celowane małe)

	Propozycja kryteriów
Poradnia specjalistyczna kierująca na badanie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poradnia genetyczna 2. Poradnia chorób metabolicznych 3. Poradnia diabetologii dziecięcej 4. Poradnia diabetologii 5. Poradnia endokrynologii dziecięcej 6. Poradnia endokrynologii 7. Poradnia kardiologiczna <p>W zakresie interpretacji wyniku i poradnictwa rodzinnego wskazana jest możliwość konsultacji w poradni genetycznej.</p>
Kryteria kwalifikacji do badania	<p>Pacjenci < 18 r.ż. z klinicznym podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podwyższony poziom LDL-C na czczo > 130 mg/dl (3,37 mmol/l) (na podstawie dwukrotnie wykonanego badania – 2 badanie w odstępie co najmniej 4 tygodni); oraz 2. Wykluczenie wtórnych przyczyn zaburzeń lipidowych (np. związanych ze zdekompensowaną niedoczynnością tarczycy, źle wyrównaną cukrzycą, definiowaną jako HbA1c >8%; przewlekłą chorobą nerek, zespołem nerczycowym, chorobami wątroby, anoreksją, celiakią, otyłością lub nieprawidłową dietą); oraz 3. Dodatni wywiad rodzinny (krewni I i/lub II stopnia): <ol style="list-style-type: none"> a) przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60 r.ż.); LUB b) obecność żółtaków ścięgien i/lub rąbka rogówkowego (<45 r.ż.); LUB c) LDL-C >95. centyla LUB d) mutacja potwierdzona molekularnie u co najmniej jednego krewnego pierwszego stopnia.
Zakres panelu	Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) genów LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9, ABCG5, ABCG8, APOB, APOE, APOA5, APOC2, LPL.

13. Kluczowe wnioski

- Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to choroba monogenowa, skutkująca dożywotnim podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C) i ryzykiem przedwczesnej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). Nieleczona FH powoduje 10-krotny wzrost ryzyka CAD. FH w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest relatywnie częsta, natomiast w postaci homozygotycznej (HoFH) jest zaliczana do chorób rzadkich. Rokowanie w nieleczonej HoFH jest złe, a przeważająca część osób umiera przed ukończeniem 30. r.ż.
- Szacunkowe dane wskazują, że w populacji polskiej częstość występowania HeFH wynosi ok. 1:250 osób w wieku od 20–79 lat.
- Objawy kliniczne obserwowane u dorosłych z hipercholesterolemią rodzinną są rzadkie u dzieci i młodzieży, dlatego rozpoznanie w tej grupie wiekowej powinno opierać się na pomiarze stężenia LDL-C a w przypadku nieprawidłowych wyników i z uwzględnieniem historii rodzinnej, rozpoznanie pewne można postawić o wyniki badań genetycznych (wg. kryteriów Simon Broome Register Group). Natomiast w rodzinach, w których wykryto patogenny wariant genetyczny, dzieci powinny zostać objęte diagnostyką molekularną, niezależnie od aktualnych wartości parametrów lipidowych.
- Identyfikacja osób z FH w dzieciństwie i wczesne rozpoczęcie leczenia obniżającego poziom lipidów może znacząco zmniejszyć ryzyko przedwczesnego wystąpienia ASCVD, umożliwiając długość życia porównywalną z populacją ogólną.
- Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Amerykańskiej Akademii Pediatrii zaleca się wykonywanie badań profilu lipidowego już u: dzieci w wieku > 2 lat, u których rodziców zdiagnozowano hipercholesterolemię rodzinną lub u dzieci > 2 lat z niejasną historią rodzinną, u których występują inne czynniki ryzyka. Ponadto wiele wytycznych zaleca badania przesiewowe. W Polsce badania oparte na przeprowadzeniu badania lipidogramu prowadzone są w ramach tzw. bilansu 6-latka.
- We wszystkich analizowanych wytycznych wskazano, że zakres badania genetycznego powinien obejmować geny LDLR, APOB, PCSK9, a jeżeli jest to możliwe, również geny związane z fenokopiami FH, takie jak: LDLRAP1, LIPA, APOE, ABCG5 i ABCG8.
- Eksperti kliniczni uznają za zasadne wprowadzenie niniejszego wskazania do katalogu badań genetycznych obejmujących sekwencjonowanie metodą NGS – małe panele celowane. Wskazali, że na badania genetyczne powinny być kierowane dzieci z klinicznym podejrzeniem choroby (np. podwyższone LDL-C, dodatni wywiad rodzinny). Znaczącą część populacji docelowej badania stanowić będą pacjenci kierowani do poradni specjalistycznych w ramach badania przesiewowego wprowadzonego w ramach bilansu 6-latka.
- Diagnostyka FH u dzieci i młodzieży przy użyciu NGS jest refundowana m. in. w Wielkiej Brytanii, Czechach i Niemczech oraz USA, natomiast w Australii nie określono metody genetycznej objętej refundacją wskazując jedynie zakres genów. Rekomendowane panele genetyczne najczęściej obejmują geny LDLR, PCSK9 i APOB, oraz inne dodatkowe geny w zależności od kraju. W części państw, tj. Wielkiej Brytanii, Czechach, Niemczech prowadzone są programy przesiewowe u dzieci w kierunku FH oparte na testach genetycznych w ściśle określonej populacji.
- Badania metodami biologii molekularnej, w tym sekwencjonowanie finansowane jest ze środków publicznych w ramach kompleksowej diagnostyki chorób nienowotworowych we wskazaniu „choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych)”. Z uwagi na realizację diagnostyki i leczenia pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej w poradniach metabolicznych, endokrynologicznych oraz diabetologicznych kryterium to nie odnosi się do hipercholesterolemii rodzinnej.
- Eksperti wskazują, że diagnostyka genetyczna zaburzeń lipidowych u dzieci jest realizowana w laboratoriach genetycznych w zakresie finansowania pokrywanego z hospitalizacji pacjentów lub na podstawie skierowania z poradni specjalistycznych (AOS) w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej w kierunku chorób nienowotworowych (SOK).
- Finansowanie badań genetycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u pacjentów do 18. roku życia na podstawie przyjętych założeń będzie wiązać się z kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) na poziomie od 560,7 tys. zł do 934,5 tys. zł.

- Na dzień przekazania niniejszego raportu Agencja jest w trakcie prac dotyczących wyceny poszczególnych badań/produktów rozliczeniowych w ramach zlecenia dotyczącego przeglądu oraz przeprowadzenia analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych, stąd też uwzględnioną w analizie wpływu na budżet wycenę dla badania należy traktować jako wstępną.

14. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.19).	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.19).
Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. (Dz. U. 2023 poz 1427 z późn. zm.)	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. 2023 poz 1427 z późn. zm.).
Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. (Dz. U. z 2016 r. poz. 357)	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.).
Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. (Dz.U. 2020 poz. 83)	Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej (Dz.U. 2020 poz. 83).
Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. 2025 poz. 1461)	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.).
Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 113 poz. 657)	Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz.U. 2011 nr 113 poz. 657).
Zarządzenie Nr 167/2019/DSO Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. (NFZ z 2019 r. poz. 167 z późn. zm.)	Zarządzenie Nr 167/2019/DSO Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (NFZ z 2019 r. poz. 167 z późn. zm.).
Problem zdrowotny	
Banderali 2022	Banderali, G., Capra, M.E., Biasucci, G. et al. (2022) Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. <i>Ital J Pediatr</i> 48, 115. https://doi.org/10.1186/s13052-022-01257-y .
PTK i PTGC 2024	Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., Krawczyński, M., Latos-Bieleńska, A., Łaczmańska, I., Miszczak-Knecht, M., Płoski, R., Ponińska, J. K., Prejbisz, A., Rubiś, P., Rudnicka, A., Szczałuba, K., Szczygieł, J. A., Własienko, P., Wołczenko, A., Zienciuk-Krajka, A., Ziółkowska, L., & Gil, R. (2024). Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. <i>Kardiologia polska</i> , 82(5), 569–593. https://doi.org/10.33963/v.phj.100490 .
Chora 2022	Chora, J. R., Iacocca, M. A., Tichý, L., Wand, H., Kurtz, C. L., Zimmermann, H., Leon, A., Williams, M., Humphries, S. E., Hooper, A. J., Trinder, M., Brunham, L. R., Costa Pereira, A., Jannes, C. E., Chen, M., Chonis, J., Wang, J., Kim, S., Johnston, T., Soucek, P., ... ClinGen Familial Hypercholesterolemia Expert Panel (2022). The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. <i>Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics</i> , 24(2), 293–306. https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.012 .
EAS FHSC 2021	EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) (2021). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). <i>Lancet (London, England)</i> , 398(10312), 1713–1725. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3
FEL 2024	Mysłiwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. <i>Archives of medical science: AMS</i> , 20(6), 1741–1753. https://doi.org/10.5114/aoms/196329 .

Knowles 2017	Knowles, J. W., Rader, D. J., & Khoury, M. J. (2017). Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. <i>JAMA</i> , 318(4), 381–382. https://doi.org/10.1001/jama.2017.8543 .
Myśliwiec 2013	Myśliwiec, M., Walczak, M., Małecka-Tendera, E., Dobrzańska, A., Cybulska, B., Filipiak, K., Mazur, A., Jarosz-Chobot, P., Szadkowska, A. (2013). Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. <i>Endokrynol. Ped.</i> , 12(2013;3(44)):85-94. DOI: 10.18544/EP-01.12.03.1461.
Myśliwiec 2025	Myśliwiec, M., Hennig, M., Bandura, M. (2025). Algorytm postępowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami lipidowymi dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. <i>Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku</i> . Dokument rekomendowany przez konsultant krajową w dziedzinie medycyny rodzinnej dr hab. Agnieszka Mastalerz-Migas, prof. UMW.
Wytyczne kliniczne	
ACC/AHA 2016	Halperin, J. L., Levine, G. N., Al-Khatib, S. M., Birtcher, K. K., Bozkurt, B., Brindis, R. G., ... & Wijeyesundera, D. N. (2016). Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 67(13), 1572-1574.
CCS 2018	Brunham, L. R., Ruel, I., Aljenedil, S., Rivière, J. B., Baass, A., Tu, J. V., ... & Brophy, J. (2018). Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia: update 2018. <i>Canadian journal of cardiology</i> , 34(12), 1553-1563.
CCS / CPCA 2022	Khoury, M., Bigras, J. L., Cummings, E. A., Harris, K. C., Hegele, R. A., Henderson, M., ... & McCrindle, B. W. (2022). The detection, evaluation, and management of dyslipidemia in children and adolescents: a Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association clinical practice update. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> , 38(8), 1168-1179.
EAS 2023	Cuchel, M., Raal, F. J., Hegele, R. A., Al-Rasadi, K., Arca, M., Aversa, M., Bruckert, E., Freiburger, T., Gaudet, D., Harada-Shiba, M., Hudgins, L. C., Kayikcioglu, M., Masana, L., Parhofer, K. G., Roeters van Lennep, J. E., Santos, R. D., Stroes, E. S. G., Watts, G. F., Wiegman, A., Stock, J. K., ... Ray, K. K. (2023). 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. <i>European heart journal</i> , 44(25), 2277–2291. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197 .
ESC/EAS 2019	Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & Wiklund, O. (2020). Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). Dane uzupełniające. <i>Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)</i> , 78(III), 1-20.
FEL 2024	Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregud-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K., Wasąg, B., Zmysłowska, A., & Banach, M. (2024). 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. <i>Archives of medical science: AMS</i> , 20(6), 1741–1753. https://doi.org/10.5114/aoms/196329 .
FH Australasia Network Consensus Working Group 2021	Watts, G. F., Sullivan, D. R., Hare, D. L., Kostner, K. M., Horton, A. E., Bell, D. A., ... & Nicholls, S. J. (2021). Integrated guidance for enhancing the care of familial hypercholesterolaemia in Australia. <i>Heart, Lung and Circulation</i> , 30(3), 324-349.
JACC 2018	Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., ... & Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. (2018). Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 72(6), 662-680.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2019). Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/cg71 , dostęp z 09.02.2026 r.
NLA 2026	Ahmad, Z., Agarwala A., Cuchel, M., Duell, P. B., Hegele, R. A., Hudgins, L., Jamison, A., Kalra, D., Khera, A., Knowles, J., W., Kullo, I., Morales, A., Rothstein, M., A., Saseen J., J, Soffer, D., Warden, B. A., Weintraub, W., S., Williams, L., Goldberg, A., C. (2026). Update on familial hypercholesterolemia: an expert clinical consensus from the National Lipid Association, <i>Journal of Clinical Lipidology</i> , doi: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2026.01.011 .
PTK i PTGC 2024	Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., Krawczyński, M., Latos-Bieleńska, A., Łączmańska, I., Miszczak-Knecht, M., Płoski, R., Ponińska, J. K., Prejbisz, A., Rubiś, P., Rudnicka, A., Szczałuba, K., Szczygieł, J. A., Własienko, P., Wołczenko, A., Zienciuk-Krajka, A., Ziółkowska, L., & Gil, R. (2024). Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. <i>Kardiologia polska</i> , 82(5), 569–593. https://doi.org/10.33963/v.phj.100490 .
Simon Broome Register Group 1991	Simon Broome Register Group. (1991). Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. <i>BMJ: British Medical Journal</i> , 893-896.
Sousa 2020	Sousa, A., Moldovan, O., Lebreiro, A., Bourbon, M., António, N., Rato, Q., et al. (2020). Recomendacões para a realização de testes genéticos em cardiologia --- revisão das principais diretrizes internacionais. <i>Rev Port Cardiol</i> , https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.016 .
WHO 1999	WHO (1999). Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. World Health Organization. https://iris.who.int/handle/10665/66346 .
Analiza kliniczna	
Cuchel 2014	Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N., Raal, F. J., Santos, R. D., Hegele, R. A., ... & Wiklund, O. (2014). Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. <i>European heart journal</i> , 35(32), 2146-2157.

Klančar 2015	Klančar, G., Grošelj, U., Kovač, J., Bratanič, N., Bratina, N., Trebušak Podkrajšek, K., & Battelino, T. (2015). Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 66(11), 1250-1257.
Luirink 2019	Luirink, I. K., Braamskamp, M. J., Wiegman, A., Hartgers, M. L., Sjouke, B., Defesche, J. C., & Hovingh, G. K. (2019). The clinical and molecular diversity of homozygous familial hypercholesterolemia in children: Results from the GeneTics of clinical homozygous hypercholesterolemia (GoTCHA) study. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> , 13(2), 272-278.
Przegląd analiz ekonomicznych	
McKay 2018	McKay, A. J., Hogan, H., Humphries, S. E., Marks, D., Ray, K. K., & Miners, A. (2018). Universal screening at age 1-2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolemia in the UK: A cost-utility analysis. <i>Atherosclerosis</i> , 275, 434-443. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.047 .
Meng 2024	Meng, R., Wei, Q., Zhou, J., Zhang, B., Li, C., & Shen, M. (2024). A systematic review of cost-effectiveness analysis of different screening strategies for familial hypercholesterolemia. <i>Journal of clinical lipidology</i> , 18(1), e21-e32. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.11.001 .
Rekomendacje refundacyjne	
AliraHealth	AliraHealth. Pozyskano z: https://alirahealth.com/education-hub/germany-shifts-from-next-generation-sequencing-panels-to-whole-genome-sequencing-coverage/ , dostęp z 16.03.2026 r.
Australian Government 2020	Australian Government. Department of Health, Disability and Ageing. MBS Online. 2020. Pozyskano z: https://www9.health.gov.au/mbs/fullDisplay.cfm?type=item&q=73352 , dostęp z 13.03.2026 r.
BVDH-Verbandsmitteilungen 2023	BVDH-Verbandsmitteilungen. (2023). Statements für und Fragen an die Gesundheitspolitik NGS-Next Generation Sequencing in ambulanter und klinischer Versorgung. <i>medizinische genetik</i> , 35(1), 83-87. https://doi.org/10.1515/medgen-2023-2011 .
Genomic England 2023	Genomic England. (2023) Pozyskano z: https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/772/v2.0 , dostęp z 13.03.2026 r.
HAS 2023	HAS (2023). Décision n°2023.0121/DC/SEU du 23 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relative au droit d'alerte des associations Alliance Maladies Rares et Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales concernant la demande d'un dépistage précoce de l'hypercholestérolémie familiale. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3424083/fr/decision-n-2023-0121/dc/seu-du-23-mars-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relative-au-droit-d-alerte-des-associations-alliance-maladies-rares-et-association-nationale-des-hypercholesterolemies-familiales-concernant-la-demande-d-un-depistage-precoce-de-l-hypercholesterolemie-familiale , dostęp z 13.03.2026 r.
Healthy Blue Medical 2025	Healthy Blue Medical. (2025). Policies Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. Pozyskano z: https://www.southcarolinablues.com/web/public/brands/medicalpolicyhb/external-policies/genetic-testing-for-familial-hypercholesterolemia/ , dostęp z 17.03.2026 r.
Heartuk	Heartuk. Pozyskano z: https://www.heartuk.org.uk/primary-care-resource-centre/cpps , dostęp z 16.03.2026 r.
Ichgcp	Ichgcp. Pilot Project of Familial Hypercholesterolemia Screening in Newborns in the Czech Republic (CzeCH-IN). Pozyskano z: https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/nct05638022 , dostęp, 16.03.2026 r.
Medicaid	Medicaid. Pozyskano z : https://biologyinsights.com/is-genetic-testing-covered-by-medicaid/ , dostęp z 17.03.2026 r.
Ministerstva zdravotnictví 2026	Ministerstva zdravotnictví. (2026). Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb. Pozyskano z: https://www.e-sbirka.cz/sb/1998/134?zalozka=text , dostęp z 16.03.2026 r.
NHS 2025	NHS (2025). National Genomic Test Directory Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Version 8.1.
NIH	NIH. National Human Genome Research Institute. Pozyskano z: https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Coverage-Reimbursement-of-Genetic-Tests , dostęp z 17.03.2026 r.
Schunkert 2023	Schunkert, H., Sanin, V. (2023). VRONI goes North – FH paediatric screening in Germany. Pozyskano z: https://fheurope.org/latest-news/vroni-goes-north-fh-paediatric-screening-in-germany , dostęp z 16.03.2026 r.
Pozostałe	
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016). Wytuczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytuczne_AOTMiT-1.pdf , dostęp 16.03.2026 r.
AOTMiT 2020	AOTMiT. (2020). Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej: Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) – w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych (nr: WS.430.4.2018).
AOTMiT 2025a	AOTMiT. (2025). Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Opracowanie analityczne na potrzeby Ministerstwa Zdrowia w ramach projektu: „Odwrócona Piramida Świadczeń. Pozyskano z zasobów wewnętrznych Agencji.
AOTMiT 2025b	AOTMiT. (2025). Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 65/2025 z dnia 25 lipca 2025 r. w sprawie ujednoczenia proponowanych zmian w opisie programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. Pozyskano z: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/114/OPZ/2025%2007%2025%20BP%20zmiany%20w%20PL%20B.101%20BIP%20REOPTR.pdf , dostęp z 18.03.2026 r.
Brunham 2018	Brunham, LR, Ruel, I., Khoury, E., Hegele, RA, Couture, P., Bergeron, J., ... i Genest, J. (2018). Hipercholesterolemia rodzinna w Kanadzie: wstępne wyniki krajowego rejestru FH Canada. <i>Miażdżycza</i> , 277, 419-424.

CaReHigh	CaReHigh. Pozyskano z: https://www.carehigh.de/home-114.html#2 , dostęp z 11.03.2026 r. CaReHigh. Pozyskano z: https://www.carehigh.de/sinn-und-zweck-von-care-high.html , dostęp z 11.03.2026 r.
CTV	CTV. Pozyskano z: https://ctv.veeva.com/study/hofh-the-international-clinical-collaborators-registry , dostęp z 11.03.2026 r.
Dyrbuś 2018	Dyrbuś, K., Osadnik, T., Desperak, P., Desperak, A., Gašior, M., & Banach, M. (2018). Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. <i>Pharmacological research</i> , 132, 204-210.
EAS FHSC	EAS FHSC. Pozyskano z: https://eas-fhsc.org/fhsc-global-fh-registry/ , dostęp z 12.03.2026 r.
European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration 2024	European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (2024). Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. <i>Lancet (London, England)</i> , 403(10421), 55-66. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01842-1 .
Family Heart Foundation	Family Heart Foundation. Pozyskano z: https://familyheart.org/cascade-fh-registry-clinical , dostęp z 10.03.2021 r.
Gonzalez-Quereda 2020	Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Diaz-Manera J, Alonso-Perez J, Gallardo E, Nascimento A, Ortez C, Natera-de Benito D, Olive M, Gonzalez-Mera L, Munain AL, Zulaica M, Poza JJ, Jerico I, Torne L, Riera P, Milisenda J, Sanchez A, Garrabou G, Llano I, Madruga-Garrido M, Gallano P. Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. <i>Genes (Basel)</i> . 2020 May 11;11(5):539. doi: 10.3390/genes11050539. PMID: 32403337; PMCID: PMC7288461.
HICC	HICC. Pozyskano z: https://hicc.framer.website/ , dostęp z 11.03.2026 r.
HF Canada	HF Canada. Pozyskano z: https://www.fhcanada.net/patients , dostęp z 12.02.2026 r.
Iyen 2020	Iyen, B., Qureshi, N., Weng, S., Roderick, P., Kai, J., Capps, N., Durrington, P. N., McDowell, I. F., Soran, H., Neil, A., & Humphries, S. E. (2020). Sex differences in cardiovascular morbidity associated with familial hypercholesterolaemia: A retrospective cohort study of the UK Simon Broome register linked to national hospital records. <i>Atherosclerosis</i> , 315, 131-137. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.895 .
Ministerstwo Zdrowia 2025	Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Załącznik 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).
NSFA	NSFA. Pozyskano z: https://www.nsfa.asso.fr/recherche-clinique/referchol/ , dostęp z 12.03.2026 r.
Paediatric FH Register	Paediatric FH Register. Pozyskano z: https://www.heartuk.org.uk/fh/paediatric-fh-register#aims , dostęp z 11.03.2026 r.
ParHolesterinu	ParHolesterinu. Pozyskano z: https://parholesterinu.lv/latvian-registry-familial-hypercholesterolemia/ , dostęp z 12.03.2026 r.
Rutkowska 2022	Rutkowska, L., Pinkier, I., Sałacińska, K., Kępczyński, Ł., Salachna, D., Lewek, J., Banach, M., Matusik, P., Starostecka, E., Lewiński, A., Płoski, R., Stawiński, P., & Gach, A. (2022). Identification of New Copy Number Variation and the Evaluation of a CNV Detection Tool for NGS Panel Data in Polish Familial Hypercholesterolemia Patients. <i>Genes</i> , 13(8), 1424. https://doi.org/10.3390/genes13081424 .
Satam 2023	Satam, H., Joshi, K., Mangrolia, U., Waghoo, S., Zaidi, G., Rawool, S., Thakare, R. P., Banday, S., Mishra, A. K., Das, G., & Malonia, S. K. (2023). Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. <i>Biology</i> , 12(7), 997. https://doi.org/10.3390/biology12070997 .
Vrablík 2017	Vrablík, M., Vaclová, M., Tichý, L., Soska, V., Bláha, V., Fajkusová, L., ... & Freiburger, T. (2017). Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. <i>Physiological research</i> , 66, S1.

15. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1. Kryteria Simon Broome Register Group.....	22
Tabela 2. Wytyczne kliniczne dotyczące diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej	26
Tabela 3. Charakterystyka wieku dzieci, u których rekomenduje się rozpoczęcie badań przesiewowych i diagnostycznych w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.....	38
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.....	43
Tabela 5. Badania włączone do analizy klinicznej	44
Tabela 6. Charakterystyka zagranicznych rejestrów hipercholesterolemii rodzinnej w wybranych krajach	48
Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych – proponowane kryteria włączenia/wykluczenia do badania	56
Tabela 8. Zestawienie danych z zakresu refundacji badania genetycznego metodą NGS w kierunku FH u dzieci w wybranych krajach.....	61
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu analiz efektywności ekonomicznej	63
Tabela 10. Załącznik nr 2 Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji.....	66
Tabela 11. Katalog zakresów świadczeń w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	67
Tabela 12. Liczba unikalnych pacjentów, krotność sprawozdana oraz rozliczona, wartość sprawozdana oraz rozliczona świadczeń w latach 2019–2025 udzielonych pacjentom z rozpoznaniem głównym ICD-10 „E78.0 Czysta hipercholesterolemia” do 18 roku życia.....	68
Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.....	71
Tabela 14. Szacowana liczba badań genetycznych uwzględnionych w analizie w latach 2027–2029 – wariant minimalny, podstawowy oraz maksymalny	71
Tabela 15. Szacowane koszty diagnostyki genetycznej pacjentów z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia metodą NGS w latach 2027-2029	71
Tabela 16. Propozycja kryteriów kwalifikacji do badania genetycznego w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci do 18 roku życia (sekwencjonowanie NGS - panele celowane małe).....	74
Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 27.02.2026 r.).....	82
Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 27.02.2026 r.).....	82
Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 27.02.2026 r.).....	83
Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	85
Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 16.03.2026 r.).....	86
Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 16.03.2026 r.).....	87

16. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 17. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 27.02.2026 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp familial hypercholesterolemia/	17 005
2	(familial or hereditary or essential).ti,ab,kf,hw.	1 992 277
3	((familial or hereditary or essential) adj2 "hypercholestero*").ti,ab,kf,hw.	22 460
4	("type II" or "type 2").ti,ab,kf,hw.	777 908
5	((("type II" or "type 2") adj2 "hyperlipoproteinemia*").ti,ab,kf,hw.	426
6	1 or 3 or 5	22 687
7	exp high throughput sequencing/	246 463
8	(ngs or "next generation sequenc*" or "next-generation sequenc*" or "massively parallel sequenc*" or "high-throughput sequenc*").af.	437 107
9	7 or 8	478 212
10	exp juvenile/	4 650 696
11	(adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf,hw.	8 296 330
12	10 or 11	8 366 905
13	6 and 9 and 12	231

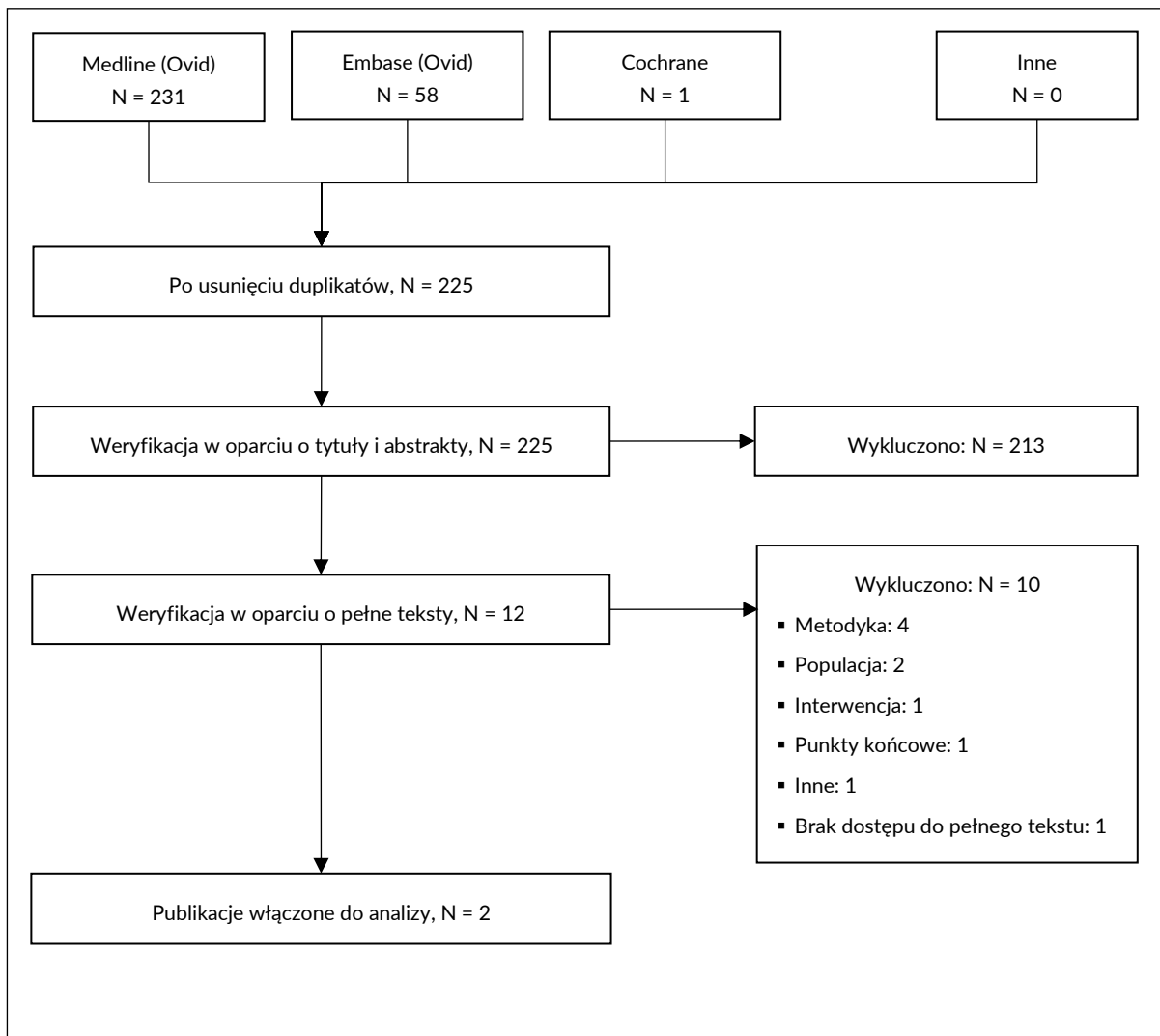
Tabela 18. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 27.02.2026 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Hyperlipoproteinemia Type II/	8 273
2	(familial or hereditary or essential).ti,ab,kf,hw.	1 343 348
3	((familial or hereditary or essential) adj2 "hypercholestero*").ti,ab,kf,hw.	9 734
4	("type II" or "type 2").ti,ab,kf,hw.	539 261
5	((("type II" or "type 2") adj2 "hyperlipoproteinemia*").ti,ab,kf,hw.	8 426
6	1 or 3 or 5	12 101
7	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/	63 425
8	(ngs or "next generation sequenc*" or "next-generation sequenc*" or "massively parallel sequenc*" or "high-throughput sequenc*").af.	115 133
9	7 or 8	145 034
10	exp adolescent/	2 387 641
11	exp child/	2 315 040
12	exp infant/	1 334 885
13	(adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf,hw.	5 599 733
14	10 or 11 or 12 or 13	5 599 733
15	6 and 9 and 14	58

Tabela 19. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 27.02.2026 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees	678
#2	(familial near/2 hypercholester*):ti,ab,kw	1118
#3	(hereditary near/2 hypercholester*):ti,ab,kw	3
#4	(essential near/2 hypercholester*):ti,ab,kw	10
#5	("type II" near/2 hyperlipoproteinemia*):ti,ab,kw	711
#6	("type 2" near/2 hyperlipoproteinemia*):ti,ab,kw	5
#7	{OR #1-#6}	1388
#8	MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees	257
#9	NGS	1361
#10	"next generation" NEXT sequenc*	1830
#11	"massively parallel" NEXT sequenc*	21
#12	"high throughput" NEXT sequenc*	1787
#13	{OR #8-#12}	3124
#14	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	139881
#15	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	84328
#16	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	46714
#17	(adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child* or girl? or infant* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*):ti,ab,kw	422717
#18	{OR #14-#17}	422717
#19	#7 and #13 and #18	1

Załącznik 2. Diagram selekcji badań



Załącznik 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Obszar charakterystyki	Klančar 2015 ⁸⁸	Luirink 2019 ⁸⁹
Typ badania	Obserwacyjne prospektywne badanie jednoramienne	Obserwacyjne prospektywne badanie jednoramienne
Cel badania	Genetyczna identyfikacja FH w grupie dzieci z podwyższonym stężeniem TC w surowicy, wykrytym w ramach ogólnokrajowych badań przesiewowych w kierunku hipercholesterolemii.	1. Ocena spektrum fenotypowego pacjentów pediatrycznych z diagnozą molekularną HoFH (w tym ocena stężenia LDL-C, na podstawie którego wyodrębniona została grupa pacjentów z rozpoznaniem HeFH skierowanych na badanie NGS); 2. Ocena jaki odsetek pacjentów z rozpoznaniem molekularnym HeFH (badanie kaskadowe metodą PCR genu LDLR) posiada drugą mutację – reklasyfikacja rozpoznania na HoFH.
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Brak danych. Do badania włączano dzieci urodzone w latach 1989–2009. (Słowenia)	Do analiz wykorzystano dane dzieci z molekularnie potwierdzoną FH, skierowanych do pediatrycznej poradni ambulatoryjnej w latach 1989–2015. (Holandia)
Populacja	Dzieci w wieku 5 lat z podwyższonym stężeniem TC w surowicy.	Dzieci w wieku 0-19 lat z diagnozą molekularną FH.
Liczba pacjentów	272 dzieci	<ul style="list-style-type: none"> o 13 dzieci z rozpoznaniem molekularnym HoFH; o 64 dzieci z rozpoznaniem molekularnym HeFH (na podstawie badania kaskadowego PCR genu LDLR), w tym 43 dzieci, u których wykonano panel NGS.
Kryteria włączenia/wykluczenia	Identyfikacja populacji docelowej na podstawie ogólnokrajowego przesiewowego badania w kierunku hipercholesterolemii dzieci w wieku 5 lat: <ul style="list-style-type: none"> o stężenie TC > 6 mmol/l (231,7 mg/dl) lub o stężenie TC > 5 mmol/l (193,1 mg/dl) i dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnych powikłań sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego przed 50. rokiem życia u krewnego I° lub przed 60. rokiem życia u krewnego I°, lub stężenie TC > 7,5 mmol/l (289,6 mg/dl) u krewnego I° lub II°). Do krewnych I° zaliczano rodzica, dziecko lub rodzeństwo, natomiast do krewnych II° zaliczano dziadka, babcię, wnuka, wnuczkę, siostrzeńca, bratanka, siostrzenicę, bratanicę lub rodzeństwo.	<p>Ocena fenotypowa pacjentów z rozpoznaniem HoFH – kwalifikacja do pełnego sekwencjonowania genów LDLR, APOB oraz PCSK9 z kohorty pacjentów, nosicieli mutacji przynajmniej jednego wariantu w genach LDLR, APOB lub PCSK9:</p> <ul style="list-style-type: none"> o oboje rodzice z rozpoznaniem HeFH; o diagnoza lekarska HoFH na podstawie kryteriów klinicznych. <p>Z oceny fenotypowej wykluczono nosicieli podwójnej heterozygotyczności (posiadających patogenny wariant w dwóch różnych genach) – z uwagi na łagodniejszy fenotyp lipidowy obserwowany u dorosłych pacjentów z podwójną heterozygotycznością. Aby nie zawyżać częstości występowania HoFH, do badania wybrano nosicieli wariantów mutacji homozygotycznych (ang. <i>true homozygous</i>) oraz złożonych heterozygotycznych, a z analizy wykluczono pacjentów z HoFH posiadających wariant FH-Hauwert na obu allelach.</p> <p>Reklasyfikacja rozpoznania z HeFH na HoFH – identyfikacja pacjentów w ramach skryningu kaskadowego (rozpoznanie HeFH na podstawie badania wyłącznie pod kątem obecności mutacji wykrytej u krewnego I° w genie LDLR w badaniu metodą RCP).</p> <p>Wszystkie dzieci z HeFH, u których stężenie LDL-C było wyższe niż najniższe stężenie zmierzone u pediatrycznych pacjentów z HoFH (8,36 mmol/l), zostały wybrane do oceny fenotypu klinicznego oraz do analizy molekularnej.</p>
Interwencja	Panel NGS obejmujący 4 geny (regiony kodujące i promotorowe genów LDLR, PCSK9, APOE oraz część eksonu 26 genu APOB)	Panel NGS obejmujący 29 genów, w tym: ABCA1, ABCG5, ABCG8, APOA5, APOB, CYP27A1, CYP7A1, LDLR, LDLRAP1, LMF1, LPL, MTP, PCSK9.

⁸⁸ Klančar, G., Grošelj, U., Kovač, J., Bratanič, N., Bratina, N., Trebušak Podkrajšek, K., & Battelino, T. (2015). Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(11), 1250-1257.

⁸⁹ Luirink, I. K., Braamskamp, M. J., Wiegman, A., Hartgers, M. L., Sjouke, B., Defesche, J. C., & Hovingh, G. K. (2019). The clinical and molecular diversity of homozygous familial hypercholesterolemia in children: Results from the GeneTics of clinical homozygous hypercholesterolemia (GoTCHA) study. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(2), 272-278.

Obszar charakterystyki	Klancar 2015 ⁸⁸	Luirink 2019 ⁸⁹
Komparator	Brak	Brak
Dodatkowe testy diagnostyczne	CNV w genie LDLR potwierdzano z zastosowaniem metody amplifikacji sond zależnej od ligacji MLDPA (ang. <i>Multiplex ligation-dependent probe Amplification</i>). Pojedyncze warianty nukleotydowe oraz niewielkie duplikacje/delecje zostały potwierdzone za pomocą celowanego sekwencjonowania DNA metodą Sangera.	Do potwierdzenia wykrytych wariantów oraz analizy regionów o pokryciu mniejszym niż 30 zastosowano sekwencjonowanie metodą Sangera.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> o Wskaźnik wykrywalności (ang. <i>detection rate</i>) w ramach ogólnokrajowego badania przesiewowego w analizowanej populacji oceniano na podstawie liczby dzieci z każdego rocznika kierowanych do poradni specjalistycznej w porównaniu z szacowaną liczbą potencjalnych przypadków FH, obliczoną na podstawie rejestru żywo urodzonych dzieci. Wskaźnik ten przedstawiono dla częstości występowania FH wynoszącej 1 na 500 oraz 1 na 200 osób; o Odsetek pacjentów, u których zidentyfikowano warianty powodujące chorobę. o Odsetek pacjentów u których zidentyfikowano warianty powodujące chorobę lub wariant związanych z chorobą. o Ryzyko nosicielstwa wariantu powodującego chorobę. 	<ul style="list-style-type: none"> o Ocena fenotypowa (w tym: stężenie LDL-C, obecność węzłów żółtych, zdarzenia sercowo-naczyniowe) u pacjentów z rozpoznaniem HoFH oraz HeFH; o Odsetek pacjentów z molekularnym rozpoznaniem HeFH (badanie kaskadowe metodą PCR, sekwencjonowanie genu LDLR) u których wykryto dodatkowe warianty patogene.
Źródło finansowania	Dofinansowanie ze Słoweńskiej Agencji Badań Naukowych, granty P3-0343, J3-4116, J3-6800, oraz J3-6798.	Brak. Deklaracja dotycząca powiązań finansowych autorów badania : <ul style="list-style-type: none"> o honoraria za konsultacje, udział w radach doradczych oraz prowadzenie badań klinicznych od firm Amgen, Aegerion, Pfizer, AstraZeneca, Sanofi, Regeneron, KOWA, Ionis i Cerenis; o grant VIDI (016.156.445) przyznany przez Holenderską Organizację ds. Badań Naukowych (NWO); o wsparcie finansowe z Netherlands CardioVascular Research Initiative (CVON2011–2016, Acronym Genius) oraz z Unii Europejskiej (FP7-603091; Acronym TransCard).

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

FH - hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*); **HeFH** - heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); **HoFH** - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia*); **LDL** - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); **LDL-C** - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); **NGS** - sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing*); **PCR** - reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); **TC** - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*).

Załącznik 4. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych

Tabela 21. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 16.03.2026 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Hyperlipoproteinemia Type II/	8,288
2	(familial or hereditary or essential).ti,ab,kf,hw.	1,349,553
3	((familial or hereditary or essential) adj2 "hypercholestero*").ti,ab,kf,hw.	9,767
4	("type II" or "type 2").ti,ab,kf,hw.	540,725
5	((("type II" or "type 2") adj2 "hyperlipoproteinemia*").ti,ab,kf,hw.	8,441
6	1 or 3 or 5	12,135
7	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab,kw,ti.	925,991
8	6 and 7	321

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
9	exp "Systematic Review" /	322,446
10	"review* ".ab,kw,ti.	3,344,044
11	"systematic* ".ab,kw,ti.	941,498
12	10 and 11	528,486
13	9 or 12	555,409
14	8 and 13	28

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 16.03.2026 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Hyperlipoproteinemia Type II/	17,062
2	(familial or hereditary or essential).ti,ab,kf,hw.	2,003,746
3	((familial or hereditary or essential) adj2 "hypercholester*").ti,ab,kf,hw.	22,533
4	("type II" or "type 2").ti,ab,kf,hw.	780,627
5	((("type II" or "type 2") adj2 "hyperlipoproteinemia*").ti,ab,kf,hw.	426
6	1 or 3 or 5	22,760
7	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab,kw,ti.	1,456,386
8	6 and 7	704
9	exp "Systematic Review" /	593,961
10	"review* ".ab,kw,ti.	5,378,800
11	"systematic* ".ab,kw,ti.	1,398,998
12	10 and 11	832,891
13	9 or 12	1,010,587
14	8 and 13	54

Załącznik 5. Diagram selekcji badań economicznych

