



FASS DIR EIN HERZ
SCREENING UND REGISTER FÜR
FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE

ERSTELLUNG EINES GESAMTÖSTERREICHISCHEN REGISTERS ZUR ERFASSUNG DER FAMILIÄREN HYPERCHOLESTERINÄMIE

Verantwortlichkeiten und Anschriften:

Projektleitung:

Univ. Prof. DDr. Christoph J. Binder
Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
Lazarettgasse 14, AKH BT25.2/6, 1090 Wien
Tel.: +43-1-40400 73755
Email: christoph.binder@meduniwien.ac.at

Univ. Prof. Dr. Christoph Ebenbichler
Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin I
Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck
Tel.: +43 50 504 23539
Email: christoph.ebenbichler@i-med.ac.at

Projektinitiative:

Univ. Prof. Dr. Hans Dieplinger

Administrative Projektbetreuung:

Mag. Birgit Schlag-Edler
Email: birgit.schlag-edler@meduniwien.ac.at

Datenmanagement:

MMag. Reinhold Innerhofer
Email: reinhold.innerhofer@meduniwien.ac.at

FH-Register Eckdaten

Start

- Das österreichische FH-Register wurde im Oktober 2015 ins Leben gerufen

Ziele

- Optimale Diagnosestellung und Behandlung für Patienten mit FH
- Identifikation betroffener Familienmitglieder
- Erforschung der Erkrankung um besseres Verständnis und neue Therapien zu ermöglichen

Einschlusskriterien (Patienten) Ein oder mehrere der folgenden Kriterien:

- LDL-Cholesterin >190mg/dL
- Gesamtcholesterin >310 mg/dl
- Sehnenxanthome
- positive Familienanamnese für FH
- positive Familienanamnese für Myokardinfarkt vor dem 50. Lebensjahr bei Großeltern, Onkel, Tante oder vor dem 60. Lebensjahr bei Eltern, Geschwistern oder Kindern.

Ausschlusskriterien (Patienten)

- kognitive oder psychiatrische Einschränkungen, welche die Entscheidung zur Studienteilnahme beeinträchtigen würden
- Patienten in akuten Krankheitssituationen
- Operation innerhalb der letzten drei Monate.

Einschlusskriterien (Verwandte)

- Alle Verwandten ersten und zweiten Grades von FH Betroffenen

Ausschlusskriterien (Verwandte)

- Selbe Kriterien wie für Patienten plus Ausschluss von:
- Betroffene mit chronischen, überwiegend nicht-kardialen Erkrankungen (z.B. chronische Niereninsuffizienz und Hämodialyse, schwere rheumatische Arthritis, maligne Krankheit in den letzten 5 Jahren).

Praktischer Ablauf

- Überweisung der Patienten an eines der teilnehmenden Zentren.

Einschließende Zentren

Bundesland	Klinik	Ansprechpartner
Niederösterreich	Klinische Abteilung für Innere Medizin 1 Universitätsklinikum Krems Mitterweg 10 3500 Krems an der Donau	OA Dr. Lucas Kleemann
Steiermark	Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel LKH-univ. Klinikum Graz Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz	Prof. Hermann Toplak
Tirol	Universitätsklinik für Innere Medizin I Medizinische Universität Innsbruck Anichstraße 35, 6020 Innsbruck	Prof. Christoph Ebenbichler
Tirol	Universitätsklinik für Pädiatrie I Medizinische Universität Innsbruck Anichstraße 35, 6020 Innsbruck	Prof ⁱⁿ . Daniela Karall
Vorarlberg	Innere Medizin I LKH Feldkirch Carinagasse 47, 6807 Feldkirch	Priv. Doz. Alexander Vonbank
Vorarlberg	Kinder- und Jugendheilkunde LKH Feldkirch Carinagasse 47, 6807 Feldkirch	Prof. Christian Huemer, OA Dr. Martin Mäser
Wien 3. Bezirk	1. Medizinische Abteilung Klinik Landstrasse Juchgasse 25, 1030 Wien	Prof. Bernhard Ludvik
Wien 9. Bezirk	Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel Univ. Klinik für Innere Medizin III AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien	Assoc. Prof ⁱⁿ Priv.Dozi ⁿ Yvonne Winhofer-Stöckl

Wien 9. Bezirk	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien	Prof ⁱⁿ . Susanne Greber-Platzer
Wien 9. Bezirk	Abteilung für Kardiologie Univ. Klinik für Innere Medizin II AKH Wien Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien	Assoc. Prof. Priv. Doz. Walter Speidl
Wien 9. Bezirk	Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin Alserstraße 14/4a, 1090 Wien	Prof. Kurt Widhalm
Wien 13. Bezirk	3. Medizinische Abteilung Klinik Hietzing Wolkersbergenstrasse 1, 1030 Wien	Prof. Thomas Stulnig
Wien 16. Bezirk	5. Medizinische Abteilung Klinik Ottakring Montleartstraße 37, 1160 Wien	Prof. Peter Fasching OÄ. Dr ⁱⁿ . Gersina Rega-Kaun
Wien 16. Bezirk	3. Medizinische Abteilung Klinik Ottakring Montleartstraße 37, 1160 Wien	Prof. Kurt Huber

Aufnahme ins FH-Register:

- Vom teilnehmenden Zentrum werden eine detaillierte Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchungen sowie molekulare Diagnostik (Gen-Defekt Identifikation) durchgeführt.

Datenverwaltung

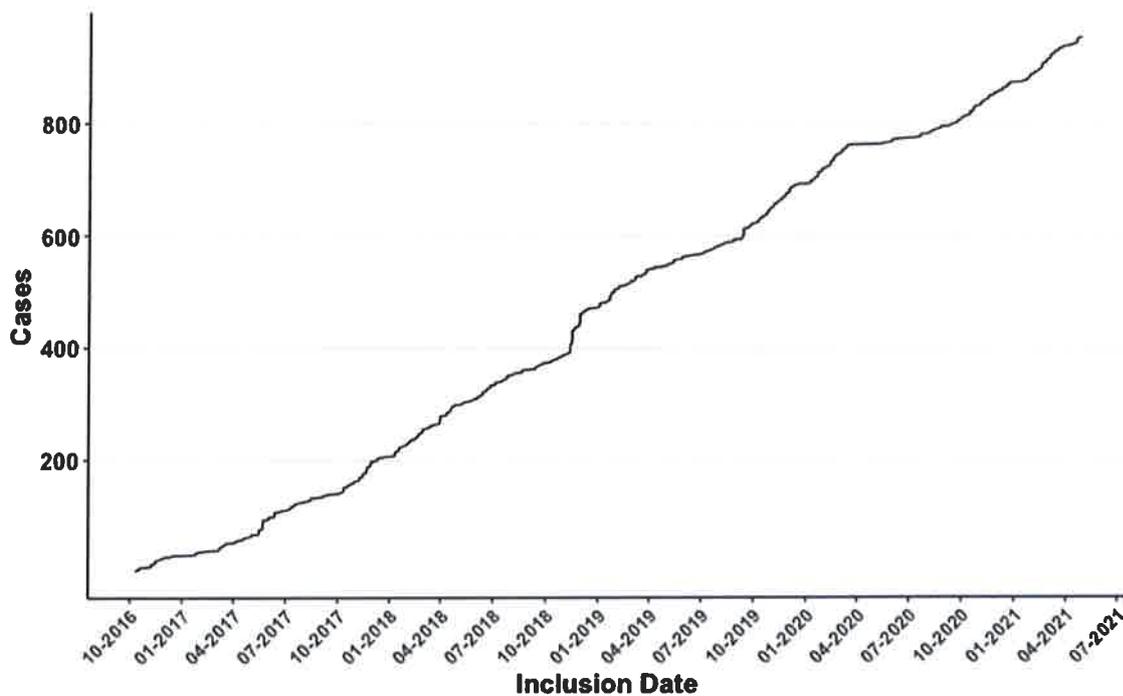
- Die erhobenen Daten werden anonymisiert in der webbasierten Datenbank AskiMed verwaltet. Die Datensicherheit wird durch klar definierte Mitarbeiterverträge und einen externen Server gewährleistet. Ärzte und Wissenschaftler können die Daten, gemäß ihrer Zugriffsrechte, für Forschungszwecke verwenden.

Progress Report 05 2021

Einschlüsse Gesamt

Bis zum 01.05.2021 wurden insgesamt 962 Probanden ins österreichische FH-Register eingeschlossen.

Diagramm 1. Einschlüsse ins österreichische FH-Register über die Zeit

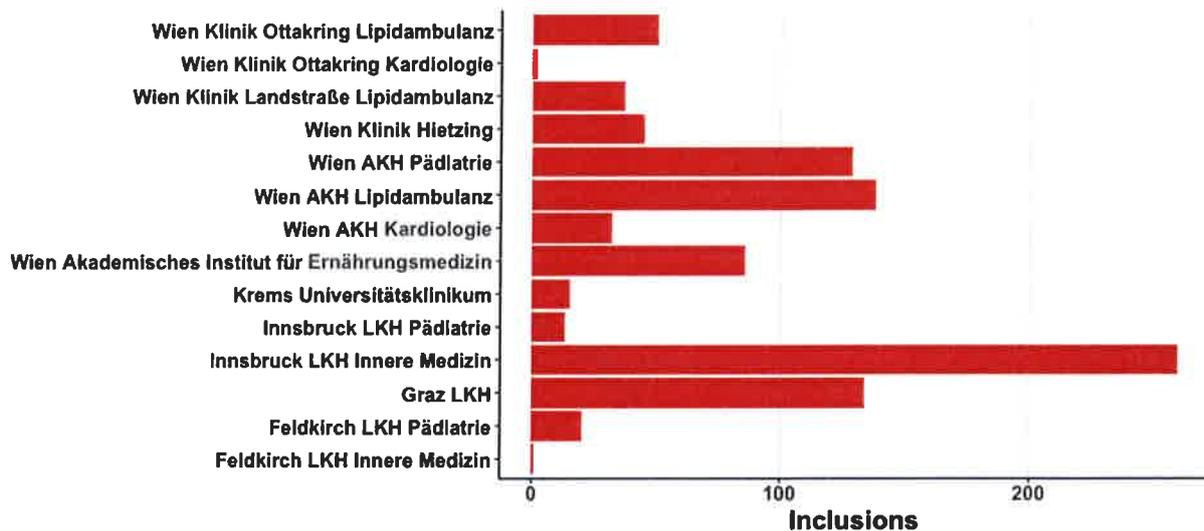


- Unter den Erwachsenen ab 18 Jahren wurden bis dato 731 eingeschlossen.
- Bei den unter 18-Jährigen konnten bisher 220 eingeschlossen werden.

Einschlüsse nach Zentren

Diagramm 2 zeigt die Aufteilung der Einschlüsse anhand der 14 teilnehmenden Zentren. Unsere Bemühungen neue einschließende Zentren in Salzburg, Kärnten und Oberösterreich für das FH-Register zu gewinnen, scheitern vorrangig an den fehlenden finanziellen Ressourcen für die Beschäftigung weiterer Study Nurses an den jeweiligen Standorten

Diagramm 2. Einschlüsse gesamt nach Teilnehmenden Zentren



Einschlüsse 2021

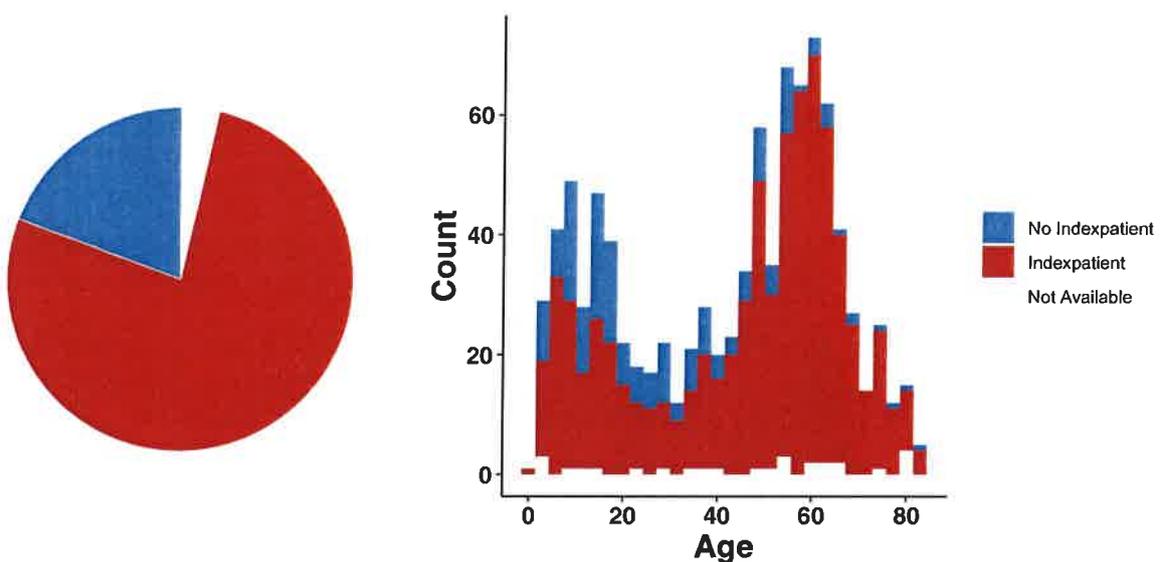
Seit dem Jahreswechsel wurden bis einschließlich April 80 neue PatientInnen eingeschlossen. Das Ziel einer deutlichen Steigerung von Neueinschlüssen in diesem Jahr könnte dennoch erreicht werden: Zum einen, weil die Ambulanzen mit dem Abflauen der COVID19 Beschränkungen wieder mehr Kapazitäten haben; zum anderen, weil über einen stärkeren Fokus auf das Kaskadenscreening viele Angehörige identifiziert werden können.

Kaskadenscreening

Bis dato sind 742 (77%) der Eingeschlossenen Index-Fälle. Wie aus anderen europäischen Registern bekannt, sollte sich dieser Schlüssel in den nächsten Jahren umkehren. Mit 83% sind die große Mehrzahl der Index-Fälle unter den Erwachsenen (18 und älter) anzutreffen. Bei den

Kindern und Jugendlichen ist der Anteil jener, welche über Kaskadenscreening identifiziert werden konnten bedeutend höher und liegt aktuell bei 37%. Demnach ist das Kaskadenscreening in unserem Register dominant von der älteren zur jüngeren Generation gerichtet. Um bis Jahresende auf die erwünschte Anzahl von 500 Neueinschlüssen zu kommen, konzentrieren wir unsere Bemühungen daher im Moment auf die Rekrutierung der Geschwister, Erwachsener Probanden.

Diagramm 3. Anteil der Indexpatienten an der Gesamtpopulation und Histogramm der Einschlüsse nach Alter und Indexpatienten.



FH-Diagnosestellung

Für die klinische Diagnose der FH wurden

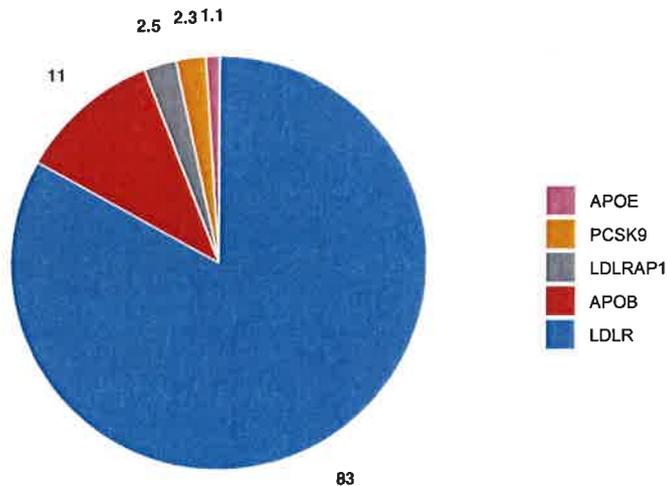
- bei 653 Personen der DLCN-Score
- bei 28 Personen die Simon-Broome Kriterien und
- bei 7 die MEDPED Kriterien angewandt.

Bei jenen Eingeschlossenen mit DLCN-Score, hatten 589 einen Score von 6 und mehr. Hochgerechnet besitzen daher ca. 90 % der eingeschlossenen Personen klinische Charakteristika, welche eine FH Diagnose sehr wahrscheinlich machen.

Aufschlüsselung der Genanalysen

Zur Bestätigung der klinischen Diagnose, soll bei allen Probanden eine genetische Abklärung erfolgen. In den 962 eingeschlossenen Patienten wurde bei 683 (71%) eine Genanalyse durchgeführt. Von diesen wurde bei bisher 386 (40.1%) Probanden die identifizierten Mutationen in der Datenbank hinterlegt. Bei den restlichen 297 Personen konnten keine FH-spezifischen Mutationen entdeckt werden.

Kreisdiagramm 4. Prozentuale Verteilung der gefundenen Mutationen anhand der Gene



*Zahlen sind Prozentwerte

Unter den identifizierten Mutationen sind:

365 heterozygot, 18 homozygot, 3 compound heterozygot

Suche nach LIPA Mutationen

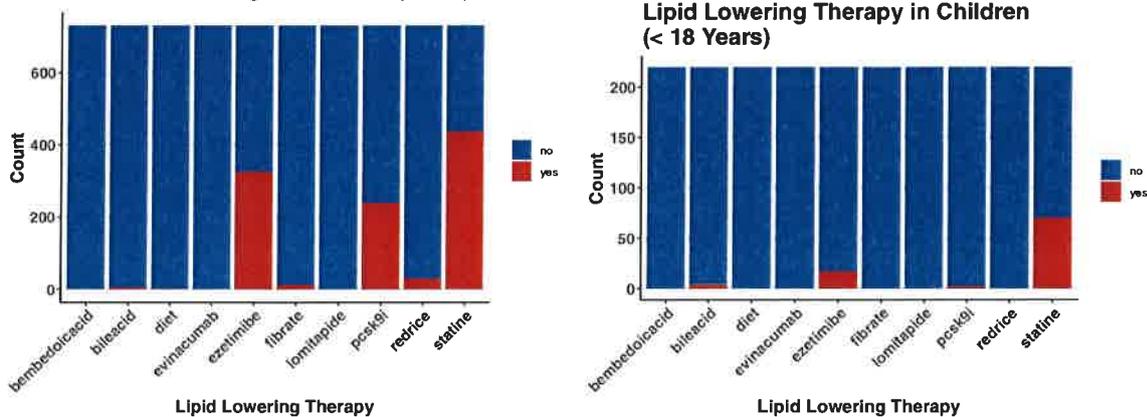
Unter den 297 FH-negativen konnten bisher noch keine LIPA Mutationen gefunden werden. Zu erwähnen ist hier allerdings, dass die Analysen noch nicht vollständig abgeschlossen sind.

Lipidsenkende Medikation und Lipidwerte

Bei Einschluss waren bei den Erwachsenen ab 18 Jahren 237 (32,4%) unter Lipidsenkender Monotherapie, 326 (44,6%) unter Kombinationstherapie und 137 (18,7%) waren ohne Therapie. Bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre waren 52 (23,6%) monotherapeutisch behandelt, 19 (8,6%) erhielten eine Kombinationstherapie und 149 (67,8%) waren noch ohne lipidsenkende Medikation.

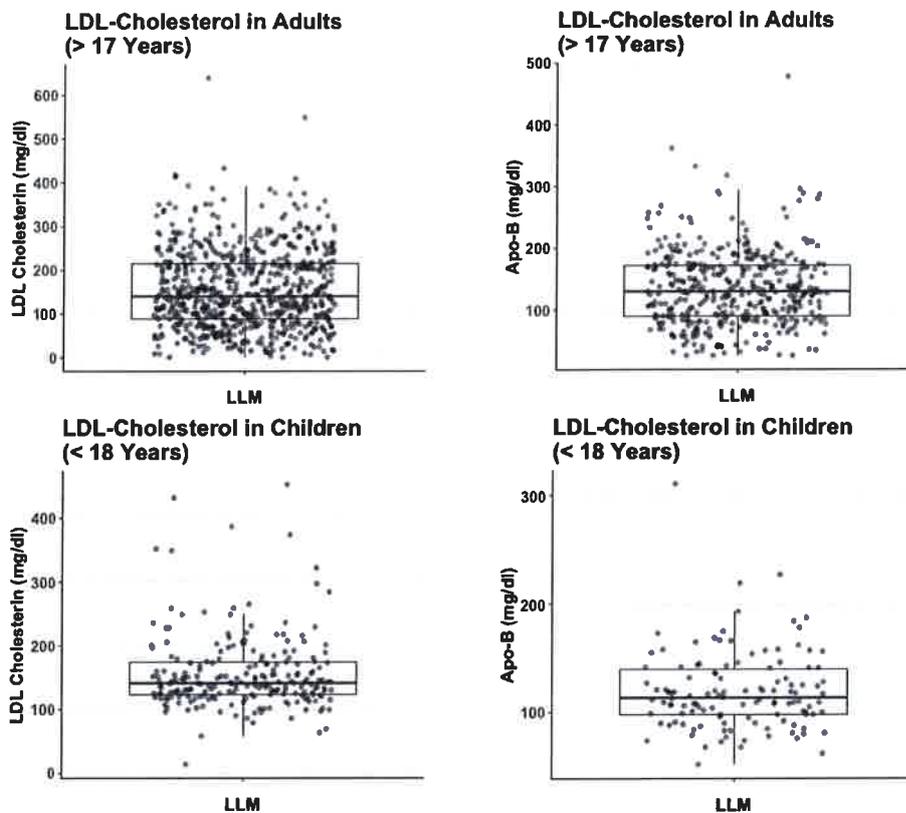
Wie zu erwarten, waren Statine die häufigste Monotherapie - sowohl bei den Erwachsenen (20,5%) als auch bei den Kindern und Jugendlichen (23,6%). Bei den unter 18-Jährigen wurden als medikamentöse Maßnahmen nur Statine und die Kombination Statin plus Ezetimib eingesetzt. Bei den Erwachsenen waren PCSK9-Hemmer die zweithäufigste Monotherapie (7,2%). Wenn Monotherapie und Kombinationstherapie zusammengenommen werden, dann waren die häufigsten Medikamente bei Erwachsenen Statine (59,6%), gefolgt von Ezetimib (44,5%) und PCSK9-Hemmern (32,7%), siehe Diagramm 5.

Diagramm 5. Anteil Lipidsenkender Medikamente bei Einschluss in Erwachsenen (rechts) und Kinder- und Jugendlichen (links)



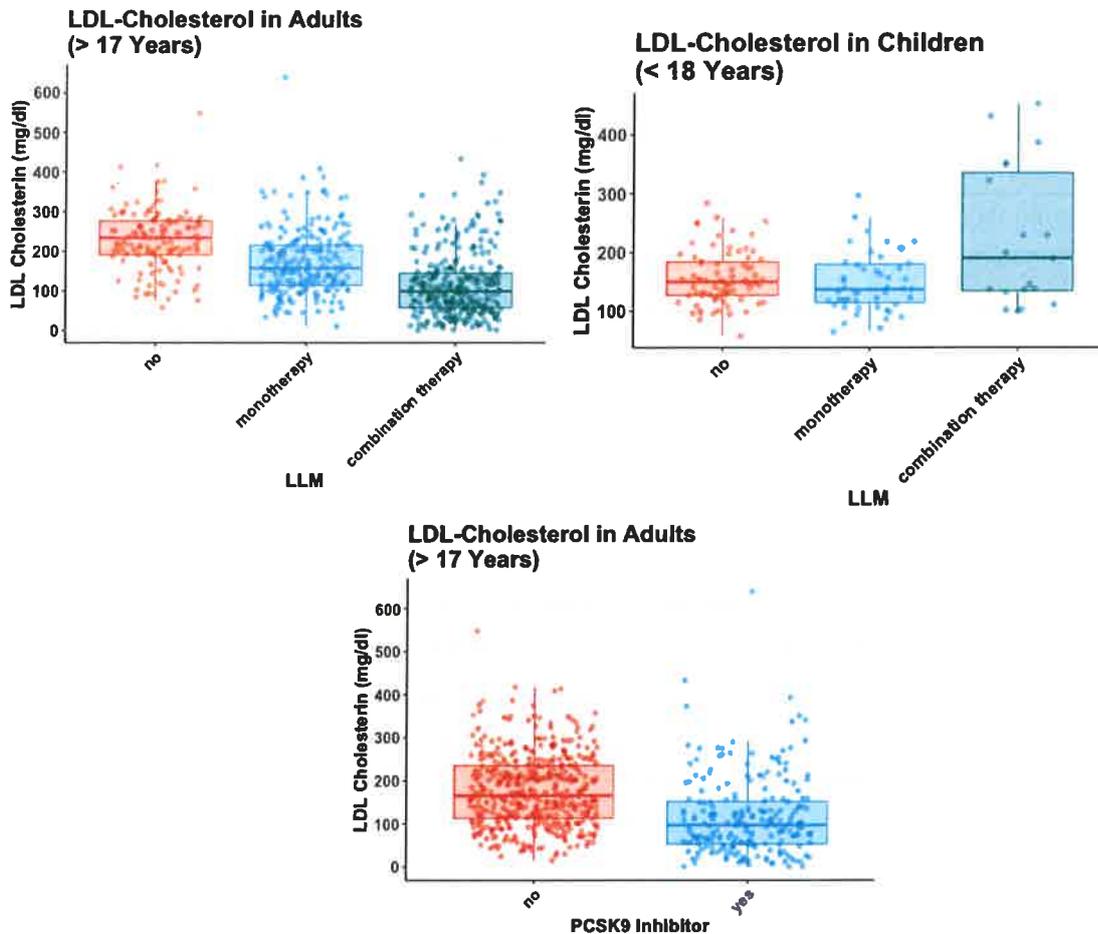
Das LDL-Cholesterin bei Einschluss war bei den Erwachsenen, als auch bei den unter 18-Jährigen im Median bei 141 mg/dl. Die Werte für LDL-Cholesterin und ApoB für sind in Diagramm 6 dargestellt.

Diagramm 6. LDL-Cholesterin und Apo-B bei Einschluss bei Erwachsenen (rechts) und Kinder- und Jugendlichen (links)



Selbst unter Monotherapie und Kombinationstherapie ist das LDL-Cholesterin im Median bei 157 mg/dl und 98,5 mg/dl. Dies zeigt, dass wir unsere Bemühungen zur Erreichung der Zielwerte in den nächsten Jahren noch erheblich intensivieren müssen. Selbst unter Kombinationstherapie mit PCSK9-Hemmern waren die LDL-Cholesterinwerte im Median immer noch bei 75 mg/dl. Offensichtliche starke Abweichungen von den zu erwartenden Werten, werden derzeit mit den einschließenden Zentren überprüft.

Diagramm 7. LDL-Cholesterin bei Einschluss bei Erwachsenen (rechts) und unter 18-Jährigen (links) anhand von Mono- vs. Kombinationstherapie, sowie unter PCSK9-Hemmern.



Datenverwaltung und Follow-Up Daten

Im letzten Jahr konnten wir unter Partizipation der Einschließenden Zentren, die Eingabemaske erheblich verbessern. Die Verbesserungen wurden über das zuständige Team an der Universität Innsbruck im 1. Quartal endgültig umgesetzt. Dadurch können nun beliebig viele Follow-Up Einträge zu Labor, Klinik und anderen studienrelevanten Parametern getätigt werden. Bis zum Ende des Jahres sollten hierzu eine erste Auswertung erfolgen. Von speziellem Interesse wird die Veränderung der Lipidsenkenden Therapie und parallel dazu die Veränderung der Laborparameter sein.

Publikationen

Seit Jahresbeginn erschienen unter Beteiligung des FH-Registers wieder mehrere

Publikationen:

- Dieplinger H., Ebenbichler C. & Binder C.J. (2021). Update zum Registerprojekt „FASS DIR EIN HERZ“ der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft. Universum Innere Medizin: Endokrinologie & Stoffwechsel. (Hier konnten wir auch unseren bisherigen Sponsoren danken)
- Binder C.J., Clodi M. & Zirlik A. (2021). Hypercholesterinämie: Wie tief soll die Senkung gehen? Arzt und Praxis.
- Die erste Auswertung des FHSC-Registers unter Beteiligung des österreichischen FH-Registers wurde als Manuskript bei Lancet eingereicht. Status: Accepted (dzt. unter Presse Embargo)

Webseite

- Relaunch der Webseite der AAS und des FH Registers (inkl. Bereich für medizinisches Personal und PatientInnen, sowie Verweise auf Zentren)
- Spätestens Anfang Juni online unter www.aas.at

Weitere geplante Ziele und Milestones für 2021

- Deutliche Steigerung der Einschlüsse von neuen Personen in das Register („post-COVID“).
- Molekulargenetische Analyse und genauere genetische Charakterisierung der eingeschlossenen Personen.
- Ausschluss von LIPA Mutationen bei „FH negativen“ PatientInnen des Registers.
- Vorantreiben des Kaskadenscreenings anhand eingeschlossener Personen.
- Weitere Adaptierung der Askimed Software. Erweiterung der Dokumentation von Therapieergebnisse.
- Ausarbeitung einer detaillierten Kosten/Nutzenanalyse in Kooperation mit Prof. Siebert (UMIT/Hall) entsprechend internationaler Vorbilder auf der Basis eines kürzlich erarbeiteten Konzeptpapiers und als Follow-Up zu der kürzlich eingereichten Studie.
- Weitere PR-Aktionen (ORF, Printmedien, Fachzeitschriften) und Lobbying (Gesundheitsministerium, Gemeinde Wien, Fachgesellschaften).
- Weitere Präsentation und Publikation der Ergebnisse bei Kongressen und in internationalen Zeitschriften.
- Abhaltung des 4. FH Symposiums.
- Abhaltung regelmäßiger Treffen zwischen Projektkoordinator/Datenmanager/teilnehmenden Zentren.
- Etablierung weiterer Zentren v.a. in Salzburg, Oberösterreich und Kärnten.
- Weitere Aktionen zur Bewusstseinsbildung in Kooperation mit FHchol und der AAS. Im speziellen wird geplant vermehrt niedergelassene Ärzte zu informieren, gratis Cholesterin Testungen zu veranstalten, etc.
- Erste Auswertung der Follow-up Daten hinsichtlich Machbarkeit.

