

Ministarstvo zdravstva

**NACIONALNI PROGRAM PROBIRA I RANOG OTKRIVANJA
PORODIČNE HIPERKOLESTEROLEMIJE DO 2026.**

Zagreb, siječanj 2024.

Sadržaj

1. Uvod.....	2
1.1. Pregled podataka vezanih uz probir na porodičnu hiperkolesterolemiju.....	4
2. Epidemiološki podatci.....	6
3. Cilj Nacionalnog programa.....	8
3.1. Potencijalne koristi od probira na porodičnu hiperkolesterolemiju.....	8
4. Ciljna skupina.....	9
5. Izvedba probira	9
6. Organizacija Nacionalnog programa	10
6.1. Preporuke za provođenje Nacionalnog programa	10
6.2. Preduvjeti za uključivanje u Nacionalni program	13
6.3. Osnivanje registra	13
6.4. Pregled i procjena djece koja se uključuju u probir	14
6.5. Kvalifikacije i odgovornost osoblja uključenog u Nacionalni program	14
6.6. Standardizirana dokumentacija	14
7. Standardi kvalitete Nacionalnog programa	15
7.1. Standardi kvalitete.....	15
7.2. Kontrola kvalitete.....	15
7.3. Tehnički zahtjevi	16
7.4. Štetni događaji i ograničenja probira	16
8. Trajanje i učestalost pregleda.....	16
9. Praćenje, evaluacija i financiranje.....	16
10. Sažetak Nacionalnog programa	17
11. Pregled tematskih područja i mjera.....	17
11.1. Tematsko područje 1: Doprinijeti ranom otkrivanju porodične hiperkolesterolemije	18
11.2. Tematsko područje 2: Uspostaviti sustav optimalnog praćenja i kontrole podataka	20
Prilog 1. Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju – upitnik	23
Prilog 2. Postupnik obrade djece pozitivne u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju.....	24
Prilog 3. Pregled pokazatelja rezultata.....	31
Literatura.....	33

1. Uvod

Bolesti srca i krvnih žila predstavljaju vodeći javnozdravstveni problem u Hrvatskoj, jer su najčešći uzrok smrtnosti i pobola prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo¹.

Trajna izloženost povišenom LDL-kolesterolu (LDL-K) rezultira zadržavanjem lipoproteina male gustoće (LDL-čestica) koje se vremenom akumuliraju u stijenci arterija i razvijaju u aterosklerotske plakove. Rast aterosklerotskog plaka s vremenom je proporcionalan koncentraciji LDL-K u krvotoku i drugih lipoproteina koji sadrže apolipoprotein B (ApoB) poput lipoproteina (a) (Lp(a)). Ruptura plaka dovodi do izlaganja trombogena matriksu, adherenciji trombocita i stvaranju tromba, što može blokirati lumen arterija i izazvati akutni kardiovaskularni događaj (infarkt miokarda i moždani udar)².

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (KVB) je glavna klinička manifestacija ateroskleroze, najčešće u obliku: koronarne bolesti srca (KBS) i cerebrovaskularne bolesti.

Porodična hiperkolesterolemija (FH – od engleskog *Familial hypercholesterolemia*) je najčešći nasljedni poremećaj metabolizma lipida koji obilježavaju izrazito visoke koncentracije glavnih prenosilaca kolesterola u krvi – lipoproteina niske gustoće (LDL), odnosno jako povećana razina kolesterola u krvi koji te čestice sadržavaju (LDL-K). To u osoba s porodičnom hiperkolesterolemijom u pravilu dovodi do ranog nastanka KVB, kao što su infarkt miokarda, koronarna bolest srca i ishemijska kardiopatija te ishemijski moždani udar, pa stoga i do preuranjene smrti³. Bolest je najčešće uzrokovana mutacijom gena za LDL-receptor (receptor za koji se vežu LDL-čestice, poglavito na jetrenim stanicama, pa se tim putem uklanja LDL-K iz krvi i omogućuje katabolizam kolesterola u hepatocitima). Budući da se radi o prirođenoj bolesti, koncentracija LDL-K u krvi tih pacijenata povećana je od djetinjstva.⁴ Oboljeli od porodične hiperkolesterolemije su u dvadeset puta većem riziku od spomenutih KVB nego ostatak populacije.⁵ Stoga im je očekivani životni vijek uvelike smanjen, odnosno smrtnost im je znatno povećana. Čak svaki četvrti pacijent, kojem bolest nije prepoznata niti adekvatno liječena, umire od nekog koronarnog događaja prije 50. godine života. Meta-analiza provedena od strane *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*, na 170 000 ispitanika u 26 randomiziranih kliničkih ispitivanja sa statinskom terapijom, pružila je snažne dokaze da snižavanje razine LDL-K u plazmi dovodi do smanjenja rizika za velike kardiovaskularne događaje u razdoblju od 5 godina liječenja. Smanjenje rizika iznosi 22% kod smanjenja LDL-K za 1,0 mmol/l (~40 mg/dL) (omjer stope 0,78, 95% CI 0,76-0,80; P<0,0001).⁶

Svi pacijenti koji imaju porodičnu hiperkolesterolemiju po definiciji spadaju u osobe visokog i vrlo visokog kardiovaskularnog rizika.

Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju ispunjava sve Wilsonove & Jungnerove principe probira i kriterije prihvatljivost bolesti za provođenje probira.⁷

Postoje tri pristupa probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju: oportunistički, kaskadni i univerzalni.⁸

Kaskadni probir od odraslih prema djeci podrazumijeva identificiranje tzv. indeks/početnog slučaja u pravilu odraslih pacijenata, te potom ostalih članova obitelji. Ovakav pristup izostavlja identifikaciju onih pojedinaca i obitelji kod kojih nemamo poznatu povijest povišenog kolesterola i oslanja se na identifikaciju početnog slučaja nakon kardiovaskularnog (KV) događaja.

Obrnuti kaskadni probir uključuje probir djece, te potom roditelja i drugih članova obitelji. *World Heart Federation* u dokumentu kategoriziranome kao tzv. *White Paper*, objavljenom 1. lipnja 2021, uvrstio je ovaj model probira kao preporučeni primjer sveobuhvatnog univerzalnog nacionalnog programa probira.⁹

Probir pri upisu djece u prvi razred osnovne škole kao sastavni dio sistematskog pregleda djece temelji se na jednostavnoj dijagnostičkoj pretrazi određivanja vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi, evaluaciji djece pozitivne na probiru i potvrđivanju dijagnoze genotipizacijom u onih s mogućom ili vjerojatnom porodičnom hiperkolesterolemijom.

Smjernice se odnose na probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije te se neće doticati daljnjih terapijskih i dijagnostičkih postupaka nakon potvrđene dijagnoze. Terapijski i dijagnostički postupci kod utvrđene dijagnoze obavljati će se sukladno važećim smjernicama i dobroj kliničkoj praksi.

Nacionalni program probira i ranog otkrivanja porodične hiperkolesterolemije 2023. – 2026. (u daljnjem tekstu: Nacionalni program) biti će sastavni dio osnovnog sistematskog pregleda djece prije upisa u 1. razred osnovne škole pod nadzorom specijalista školske i adolescentne medicine, ali i pedijataru – kako onih u primarnoj zaštiti koji su dodatno educirani o predmetnoj problematici, tako i onih koji se bave metaboličkim bolestima, zatim i specijalista endokrinologa kojima su nasljedni metabolički poremećaji sastavni dio (sub)specijalističke edukacije te specijalista kardiologa, kojima su također nasljedne hiperlipoproteinemije također dio (sub)specijalističkoga kurikulumu.

Nacionalni program usklađen je s Nacionalnom razvojnom strategijom Republike Hrvatske do 2030. gdje su u okviru strateškog cilja 5. „Zdrav, aktivan i kvalitetan život“ pod naslovom „Kvalitetna i dostupna zdravstvena zaštita i zdravstvena“ skrb navedeni Prioriteti politike na području zdravstva i zdravstvene skrbi od kojih ističemo unaprjeđenje javnozdravstvenih aktivnosti pod vodstvom zavoda za javno zdravstvo radi suzbijanja nezaraznih bolesti. Sukladno Programu Vlade Republike Hrvatske jačat će se sustav preventivne medicine i uloga mreže zavoda za javno zdravstvo s posebnim naglaskom na prevenciju i ranu dijagnostiku kroničnih nezaraznih bolesti koje čine najveći dio pobola i smrtnosti. Nacionalni plan razvoja zdravstva za razdoblje od 2021. do 2027. godine i Akcijski plan razvoja zdravstva za razdoblje od 2021. do 2025. godine također ističu važnost unaprjeđenja prevencije nezaraznih bolesti. U Nacionalnom planu razvoja zdravstva za razdoblje od 2021. do 2027. godine pod posebnim ciljem 1. Bolje zdrave životne navike i učinkovitija prevencija bolesti navodi se slijedeće „Kroz programe promicanja zdravlja, zdravstveno informiranje građana te zdravstvenoobrazovne programe u predškolskoj i školskoj dobi utjecat će se na razvoj zdravstvene pismenosti, usvajanje zdravih životnih navika i povećanje svjesnosti o djelovanju najučestalijih rizičnih čimbenika za nastanak vodećih javnozdravstvenih problema.“ Pod posebnim ciljem 2. Prevencija vodećih nezaraznih bolesti, uključujući karijes, ozljede i bolesti vezane uz mentalno zdravlje istaknuto je da će programi ranog otkrivanja vodećih nezaraznih bolesti pozitivno utjecati na borbu protiv nezaraznih bolesti. Nacionalni program dodatno razrađuje mjere i aktivnosti u skladu

sa posebnim ciljevima Nacionalnog plana razvoja zdravstva: Bolje zdrave životne navike i učinkovitija prevencija bolesti, Unaprjeđenje sustava zdravstvene zaštite te Unaprjeđenje modela skrbi za ključne zdravstvene izazove.

1.1. Pregled podataka vezanih uz probir na porodičnu hiperkolesterolemiju

Rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije važno je jer se ta bolest može liječiti i time spriječiti razvoj ateroskleroze i posljedično pobol i smrtnost od KVB. Posljednjih nekoliko godina objavljeni su rezultati provođenja probira i preporuke niza svjetski stručnih društava gdje se ističe nužnost ranog otkrivanja porodične hiperkolesterolemije. Nordestgaard i sur. preporučili su hitan globalan dijagnostički probir s ranim i agresivnim liječenjem, zbog ozbiljnih implikacija predmetne dijagnoze i mogućnosti liječenja toga iznimno rizičnoga metaboličkog poremećaja.³ Pritom, način života postaje sve nezdraviji za mnogu djecu širom svijeta (npr. sesilni način života, previše kalorična hrana s niskom hranjivom vrijednošću, pića s dodanim šećerom), pridonoseći ostalim čimbenicima rizika za razvoj hiperkolesterolemije, ateroskleroze i KVB.

U nekoliko je radova (Braamskamp et al¹⁰, Kusters et al,¹¹) kod ranog liječenja statinima djece s porodičnom hiperkolesterolemijom dokazano smanjenje krutosti karotidnih arterija kao dokazanog markera rane ateroskleroze, dok su nakon dvadeset godina praćenja djece s porodičnom hiperkolesterolemijom Luirink et al. pokazali da je rano uvođenje terapije statinima i praćenje djece s porodičnom hiperkolesterolemijom usporilo progresiju krutosti karotidnih arterija i smanjilo rizik od KVB u odrasloj dobi. Kumulativna incidencija KV događaja i smrti od KV događaja u dobi od 39 godina bila je niža u pacijenata liječenih od djetinjstva nego njihovih roditelja (1% vs. 26% i 0% vs. 7%).¹²

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) 2017. godine preporučuje kaskadno testiranje za identifikaciju pacijenata s porodičnom hiperkolesterolemijom u obitelji i rođake u prvom, drugom, pa čak i trećem koljenu kako bi se spriječila koronarna bolest srca.¹³ Preporučuju probir u djece i prije 5. godine života ako oba roditelja imaju porodičnu hiperkolesterolemiju.⁸

Ekspertni panel američkog *The National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) u SAD-u još je 2011. godine preporučio kaskadni i univerzalni probir između 2. i 8. te između 9. i 11. godine života. *American Association of Clinical Endocrinologists* i *American College of Endocrinology* (ACE-ACE) 2017. godine također preporučuju univerzalni i kaskadni probir za porodičnu hiperkolesterolemiju i to kaskadni u dobi ispod treće godine, a univerzalni između 9. i 11. godine života ili u 18. godini.

FH Foundation, World Heart Foundation; A Global Call for Action, 2019/2020. godine preporuča probir sukladno lokalnom dogovoru i preporukama lokalnih stručnih društava, ali savjetuje da se provodi u djetinjstvu.

Većina svjetskih smjernica preporuča probir prije puberteta.^{5, 13-21}

Dakle, sve to čini važnijim probir djece na dislipidemiju i porodičnu hiperkolesterolemiju rano u životu zbog primarne prevencije ateroskleroze i KVB.²² Ako se zanemaruje sustavni i aktivan pristup probiru, broj otkrivenih pacijenata s FH se značajno smanjuje i rizik KVB značajno raste, kao što je primijećeno u Nizozemskoj.²⁴ Najčešće se preporučuje kaskadni program probira *no National Lipid Association* u SAD-u preporučuje univerzalni probir djece zbog važnosti ranog otkrivanja. Godine 1995. Slovensko nacionalno pedijatrijsko vijeće preporučilo je univerzalni probir na porodičnu hiperkolesterolemiju u djece pri obveznom predškolskom pregledu u dobi od 5 godina. Kaskadni probir je najviše proučavan i dokazana je njegova isplativost, kao što se vidi u različitim nacionalnim programima, ali također i preporučena njegova uključenost u sustavne preglede.^{24, 25} Kerr i sur. procijenili su se da će za trideset godina programi probira spriječiti 23 smrti i 139 nepovoljnih KVB na 1000 testiranih rođaka. Kaskadni pregled je važna metoda probira porodične hiperkolesterolemije u rođaka osoba s ranim KVB ili u rodbine pacijenata kojima je već dijagnosticirana FH.^{25, 26}

Međutim, kaskadni probir ima velik nedostatak u otkrivanju indeksnih/početnih slučajeva. Budući da je u većini europskih zemalja, ali i drugdje u svijetu broj dijagnosticiranih pacijenata s porodičnom hiperkolesterolemijom ispod 15%³, većina FH pacijenata se ne dijagnosticira i ostaju u visokom riziku za KVB.^{14, 26} Indeksni slučajevi koji su mogli biti otkriveni probirom, liječeni i sačuvani od KVB-a, često se propuštaju kaskadnim probirom, ali bi mogli biti otkriveni univerzalnim probirom. Osim toga, dosta djece ima negativnu obiteljsku anamnezu KVB što je još jedan od čimbenika zašto valja prednost dati univerzalnom ispred kaskadnog probira.²⁷ Uz to su Sorubarjan i sur. izvijestili da je obiteljska anamneza rijetko dokumentirana kod djece s povišenom razinom LDL-K od strane pedijatara.²⁸

Mjerenjem ukupnog kolesterola u serumu u dobi između jedne i devet godina moglo bi se identificirati 88% oboljele djece s lažno pozitivnom stopom od samo 0,1% kod vrijednosti 6,3 mmol/l (ili 1,53 višestrukog medijana (MoM)), 94% stopa otkrivanja pri korištenju granične vrijednosti od 5,9 mmol/l (1,42 MoM) sa 0,5% lažno pozitivnih i 96% stope otkrivanja sa 1% lažno pozitivnih, kada se koristi granična vrijednost za ukupni kolesterol pri 5,7 mmol/l (1,37 MoM).²⁶ Stručna radna skupina za FH na temelju ESC / EAS smjernica navodi da je djetinjstvo optimalno razdoblje za probir djece s ili bez FH određivanjem vrijednosti LDL-K.²⁹

Rano uvođenje dijetne prehrane /intervencija u načinu života u dobi od 6 godina i liječenje statinima nakon 8. godine u FH su korisne i stoga se dijagnoza prije pubertetske dobi čini razboritom.^{30, 31} Odluka o uvođenju probira u dobi od 6-7 godina života temeljila bi se na činjenici da aterosklerotski proces u FH započinje rano u djetinjstvu i mogao bi se značajno izmijeniti ranom intervencijom.^{5, 32} Univerzalni program probira mogao bi se iskoristiti i za podučavanje populacije o važnosti zdravijeg načina života.^{8, 33} Nadalje, djeci koristi i ako se spriječi prerana smrt u jednog od njihovih roditelja što se postiže uporabom obrnutog kaskadnog probira porodične hiperkolesterolemije dijete-roditelj.²⁶ Genetičko ispitivanje i ispitivanje koncentracije kolesterola u krvi glavni su dijagnostički alati za probir na FH. Obje metode u kombinaciji su osobito isplative.⁸

Sve veći broj podataka ukazuje na to da za pouzdano mjerenje ukupnog ili LDL-K u krvi nije potrebno biti natašte. Europsko društvo za aterosklerozu i Europska klinička federacija za kemiju i laboratorijsku medicinu dale su konsenzusnu izjavu da preporučuju analizirati uzorke lipida u krvi koji nisu uzeti natašte.³⁴ Razlike u razinama kolesterola izmjerenima u osoba koji nisu natašte i onima natašte nisu bile klinički značajne. Osim toga, suradljivost djece je bolja kada se uzima krv a da djeca nisu natašte¹⁴. Postoje neki manji nedostaci u analizi uzoraka koji nisu natašte kao što su nešto niže razine LDL-K zbog većeg unosa tekućina i niže točnosti dijagnosticiranja nekih oblika hiperlipidemija, ali u načelu ne i pri otkrivanju FH¹⁴.

Ujedinjeno Kraljevstvo je napravilo 2012. godine modeliranje troškova i procijenilo da bi intenzivno liječenje statinima 1 000 pacijenata s porodičnom hiperkolesterolemijom (u dobi između 30 i 85 godina) spriječilo 101 kardiovaskularnu smrt u usporedbi s opcijom bez liječenja. Takvo sprječavanje koronarnih događaja moglo bi pomoći uštedjeti 480 milijuna eura tijekom 55-godišnjeg razdoblja ako bi se identificirali i liječili svi članovi obitelji identificiranih i liječenih indeksnih slučajeva, što je ušteda od gotovo 9 milijuna eura godišnje.^{35,36}

2. Epidemiološki podatci

U Hrvatskoj, kao i u svijetu, KVB vodeći su uzroci smrtnosti, a od njih je 2021. godine u Hrvatskoj umrlo 23 184 osobe, odnosno 37% ukupno umrlih. Analiza po spolu pokazuje da su uzrok smrti 41,8% umrlih žena (13 199) 32% umrlih muškaraca (9 985). Vodeće dijagnostičke podskupine su ishemijska bolest srca s udjelom od 12,5% (7 773) i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 8 % (5 011) u ukupnom mortalitetu. U usporedbi s Europom, Hrvatska sa standardiziranom stopom smrtnosti od 572,8/100.000 spada među zemlje koje imaju srednje visoke stope KV smrtnosti. Prosjek za zemlje Europske unije (EU) iznosi 367,6/100 000, dok je raspon stopa za zemlje EU od 190-1051/100 000. (Francuska Republika – Republika Bugarska). U usporedbi sa susjednim državama Hrvatska ima višu stopu smrtnosti od Republike Slovenije 393,6, Republike Austrije 362,9, Talijanske Republike 270,7/100 000, a nižu stopu od npr. Mađarske – 714,8/100 000.

Prema procjenama prevalencije KVB iz *European Cardiovascular Disease Statistics 2020 edition*, a koji su izrađeni za sve zemlje europske regije na temelju studije *Global Burden of Disease database*, u Hrvatskoj neku od KVB ima oko 575 000 osoba, od toga oko 212 000 ima ishemijsku bolest srca (IBS), a oko 116 000 cerebrovaskularne bolesti (CVB). To je u skladu s procjenama koje je izradio Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) spajanjem baza morbiditeta; prevalencija IBS je oko 235 000, a prevalencija CVB oko 118 000 osoba. Prema tim izračunima procjena incidencije za infarkt miokarda godišnje iznosi oko 7 000 osoba, incidencija moždanog udara oko 12 000 osoba.

Poznato je da je u većini KVB u podlozi ateroskleroza, te znamo za niz rizičnih čimbenika koji pridonose razvoju KVB, a koji su u najvećoj mjeri preventabilni. Kolesterol je poznat kao bitni rizični čimbenik za nastanak ateroskleroze i KVB.

U Hrvatskoj ne postoje podatci iz istraživanja o prevalenciji hiperkolesterolemije, kao ni podatci o porodičnoj hiperkolesterolemiji.

Sukladno dosadašnjim istraživanjima u svijetu i podacima iz smjernica stručnih društava, prevalencija heterozigotne porodične hiperkolesterolemije iznosi 1:200-1:500. Sukladno tome, u RH od heterozigotne porodične hiperkolesterolemije boluje između 10 000-18 000 ljudi, od toga oko 2000 djece. Homozigotni oblik je puno rjeđi i pogađa 1:160 000-300 000.

Prema podacima iz Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava RH (CEZIH), koje je obradio HZJZ, u djelatnostima obiteljske (opće) medicine i zdravstvene zaštite predškolske djece je u 2021. godini registrirano 291 769 osoba s dijagnozom E78. Poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije, te još 40 548 osoba s dijagnozom E78.0 Hiperkolesterolemija. Budući da su kod nekih osoba zabilježene obje dijagnoze, ukupan broj osoba je 327 565. Prema MKB X klasifikaciji nema posebne šifre za porodičnu hiperkolesterolemiju, tako da nemamo taj podatak, te ne možemo biti sigurni da li se dijagnoza hiperkolesterolemije E78.0 odnosi u većoj mjeri na porodičnu hiperkolesterolemiju ili na druge oblike poremećaja. U dobi do 18 godina zabilježeno je 108 osoba s dijagnozom E78.0 - Hiperkolesterolemija, što ukazuje na značajnu podregistraciju, odnosno nedijagnosticiranje hiperkolesterolemije. (Napomena: Navedene dijagnoze su zabilježene prilikom kontakta sa zdravstvenom zaštitom, bilo kao glavne, bilo kao dodatne dijagnoze ili na receptima. Svaka zabilježena dijagnoza nije nužno potvrđena, stoga navedenom tablicom nije moguće jednoznačno odrediti pojavnost navedenih bolesti i stanja, već samo korištenje zdravstvene zaštite zbog navedenih stanja/bolesti.)

FH je autosomno dominantni poremećaj karakteriziran značajno povišenim LDL-om u plazmi, povezan je sa znatno povećanim rizikom od prerane aterosklerotske KV bolesti. Većina pacijenata s genetski određenom FH ima patogenu mutaciju gena *LDLR*; mutacije gena *APOB* i *PCSK9* javljaju se nešto rjeđe. Budući da je patofiziološka posljedica svake od ovih mutacija cjeloživotno izlaganje visokom LDL-K, rana dijagnoza i započinjanje terapije snižavanja lipida presudno je za odgađanje početka KVB.

Iako se procjenjuje da najmanje 15 milijuna ljudi širom svijeta ima FH, većina slučajeva ipak ostaje nedijagnosticirana. Nedovoljno prijavljivanje FH glavni je problem i predstavlja hitnu potrebu za poboljšanjem znanja i svijesti o FH u primarnim, sekundarnim i tercijarnim ustanovama. Uspostavljanje dobro osmišljenih i funkcionalnih registara hiperkolesterolemije i nedavno šifriranje FH u MKB-10 mogu pridonijeti značajnom poboljšanju u otkrivanju i dokumentiranju FH.

3. Cilj Nacionalnog programa

Cilj Nacionalnog programa je rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije kod djece pri sistematskom pregledu za upis u 1. razred osnovne škole.

Indikatori provedbe:

Udio djece pregledane na sistematskom pregledu uoči upisa u 1. razred osnovne škole kod koje je određena vrijednost ukupnog kolesterola

Početna vrijednost 2023. 0

Završna vrijednost 2026. 90%

Broj djece obrađene kod pedijatra na sekundarnoj i tercijarnoj razini zbog sumnje na porodičnu hiperkolesterolemiju, a prema odgovarajućim dijagnozama sukladno MKB klasifikaciji.

Indikator učinka:

Broj djece u kontinuiranoj liječničkoj skrbi zbog sumnje na porodičnu hiperkolesterolemiju i zbog potvrđene porodične hiperkolesterolemije.

Početna vrijednost 2023. 0

Završna vrijednost 2026. 600

Broj roditelja, braće i sestara u kontinuiranoj liječničkoj skrbi zbog sumnje na porodičnu hiperkolesterolemiju i zbog potvrđene porodične hiperkolesterolemije.

Početna vrijednost 2023. 0

Završna vrijednost 2026. 700

3.1. Potencijalne koristi od probira na porodičnu hiperkolesterolemiju

Postoje brojna ispitivanja koja ukazuju na prednosti probira na FH u dječjoj dobi.^{8) 13-21} Probir u dječjoj dobi omogućuje najjasniju razliku između monogenih i multifaktorskih hiperkolesterolemija, primjenu preventive u širokoj populaciji, te ranu intervenciju u životni stil i rano i ispravno liječenje. Aterosklerotski proces kod genski uvjetovanoga metaboličkog poremećaja kao što je porodična hiperkolesterolemija započinje rano u djetinjstvu, te bi otkrivanje takve djece i rana intervencija tj. liječenje spriječili KV događaje u odrasloj dobi.^{12) 32} Prema Lurinkovom ispitivanju kumulativna incidencija KV događaja i smrti od KV događaja, nakon dvadeset godina praćenja liječene djece i njihovih roditelja, u dobi od 39 godina je bila niža u pacijenata s porodičnom hiperkolesterolemijom liječenih od djetinjstva u odnosu na njihove roditelje (1% vs. 26% i 0% vs.

7%).¹² *World Heart Federation* u *White paperu* objavljenom u lipnju 2021. preporuča upravo univerzalni model probira dijete-roditelj, te kasniji kaskadni probir krvnih srodnika za otkrivanje porodične hiperkolesterolemije. Podatci iz slovenskog registra pokazali su da 94% djece s porodičnom hiperkolesterolemijom ima barem jednog roditelja s visokim kolesterolom, da je prosječna dob roditelja 34 odnosno 37 godina, te da ih 74% nije liječeno u trenutku dijagnosticiranja FH kod djeteta.⁸

4. Ciljna skupina

Ciljna skupina su sva djeca pri sistematskom pregledu kod upisa u 1. razred osnovne škole. Ukoliko djeca imaju nalaz koji bi upućivao na moguću, vjerojatnu ili sigurnu porodičnu hiperkolesterolemiju na probir se upućuju njihovi roditelji te braća i sestre. Probirom se mogu obuhvatiti i drugi srodnici.

5. Izvedba probira

Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju bi uz sve elemente obvezatnog sistematskog pregleda i psihofizičke procjene zrelosti djeteta pri upisu u 1. razred osnovne škole uključivao i

1. laboratorijsku pretragu određivanja ukupnog kolesterola u krvi uz pretragu hemoglobina/KKS i mokraće koja se već godinama provodi pri tom pregledu

- radi se o standardnoj pretrazi koja se može provesti u svakom medicinsko-biokemijskom laboratoriju na području Hrvatske, a cijena direktnog određivanja ukupnog kolesterola je utvrđena prema DTP šifrniku. Laboratorijski nalazi bit će dostupni svim dionicima probira putem CEZIH-a.

2. provođenje provjere imaju li djeca pozitivna na probiru doista FH provodit će pedijatri uži specijalisti za bolesti metabolizma i ostali pedijatri educirani za potrebe evaluacije djece pozitivne na probiru, te upućivati njihove uzorke na dodatne pretrage.

3. genotipizacija – radi se o sekvenciranju slijedeće generacije (NGS) koje će se provoditi u djece i odraslih s vjerojatnom ili mogućom FH u okviru genskog panela nazvanog „Probir 1“ kreiranog za dijagnostiku hiperkolesterolemije, hilomikronemije i bolesti uključenih u novorođenački probir.

6. Organizacija Nacionalnog programa

6.1. Preporuke za provođenje Nacionalnog programa

Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za porodičnu hiperholesterolemiju Ministarstva zdravstva sastavljeno je od predstavnika Hrvatskog kardiološkog društva, Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskog liječničkog zbora (u daljnjem tekstu: HLZ), Hrvatskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu HLZ-a, Hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a, Hrvatskog društva za preventivnu i socijalnu pedijatriju HLZ-a, Hrvatske komore medicinskih biokemičara, HZJZ-a te Ministarstva zdravstva, a sukladno prijedlogu predsjednice Hrvatske komore medicinskih biokemičara, usuglasilo se da se u Nacionalnom programu mjeri koncentracija ukupnoga kolesterola prilikom upisa djece u prvi razred osnovne škole u okviru redovnog sistematskog pregleda.

Budući da je riječ o univerzalnom probiru stanja koje ne predstavlja akutnu životnu ugroženost, nužno je smanjiti udio lažno pozitivnih nalaza da bespotrebno ne dolazi do opterećenja pojedinca i sustava. Istodobno se posljedično prihvaća povećanje udjela lažno negativnih nalaza te su granične vrijednosti pomno definirane, kao i sve upute za provedbu s ciljem da se odstupanja rezultata svedu na minimum.

Nacionalni program provodit će se pri upisu u prvi razred osnovne škole u sve djece koja pristupaju sistematskom pregledu sukladno Pravilniku o postupku utvrđivanja psihofizičkog stanja djeteta, učenika te sastavu stručnih povjerenstava ("Narodne novine", broj 67/14 i 63/20): djeca koja do 01. travnja tekuće godine navršavaju šest godina starosti i djeca koja se prijevremeno upisuju u prvi razred osnovne škola (godinu dana mlađa djeca). S obzirom da se radi o redovnom sistematskom pregledu, za njega se ne uzima suglasnost roditelja pa tako ni za utvrđivanje vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi. Probir ne treba provoditi u djece u koje je već utvrđena hiperkolesterolemija, kao i u kod djece kod koje je hiperkolesterolemija već isključena, jer je djeci iz nekih razloga ranije bio određivan kolesterol. Time djeca za koju je prethodno odgođen upis u prvi razred osnovne škole ili utvrđeno privremeno oslobađanje od upisa u prvi razred osnovne škola (godinu ili dvije starija djeca) neće ponavljati probir ako je on već prethodno proveden. Ukoliko iz organizacijskih razloga ne uspije venepunkcija kod sve djece tijekom sistematskog pregleda, ona će se obaviti tijekom školske godine u kojoj dijete pohađa 1. razred. U djeteta se provodi venepunkcija jer je uzorak za mjerenje kolesterola serum. Kapilarna puna krv za određivanje ukupnog kao i LDLK nije prihvatljiv uzorak.

Nakon dobivanja laboratorijskih nalaza ukupnog kolesterola:

1. Liječnik školske i adolescentne medicine kod dobivenih vrijednosti ukupnog kolesterola od uključujući 5,1 mmol/L do uključujući 6,0 mmol/L u djeteta provjerava porodičnu anamnezu na temelju unaprijed pripremljenog upitnika (Prilog 1.). Ako je anamneza pozitivna, dijete se upućuje specijalistu pedijatru na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite uključenom u Nacionalni program (vidjeti kasnije u tekstu). Ako je anamneza negativna, liječnik školske i adolescentne medicine

educira roditelje i dijete o zdravoj prehrani uz unaprijed pripremljene edukativne materijale.¹ Preporučuje se nakon šest mjeseci odnosno najviše nakon jedne godine provođenja zdrave prehrane ponovno odrediti ukupni kolesterol. Ako pri ponovljenom mjerenju ukupni kolesterol bude iznosio jednako ili više od 5,6 mmol/L ili ponovno jednako ili više od 5,1 mmol/L, Muz porodičnu anamnezu koja je u međuvremenu postala pozitivna, dijete se upućuje specijalistu pedijatru na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite uključenom u Nacionalni program. Ako je pri ponovljenom mjerenju ukupni kolesterol niži ili jednak 5,5 mmol/L uz negativnu obiteljsku anamnezu, probir se proglašava negativnim.

2. Kod vrijednosti ukupnog kolesterola jednake ili više od 6,1 mmol/L, liječnici školske i adolescentne medicine upućuju dijete specijalistu pedijatru na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite uključenom u Nacionalni program.
3. Ako je ukupni kolesterol niži ili jednak 5,0 mmol/L neovisno o porodičnoj anamnezi, u bilo kojem mjerenju (u mjerenju pri upisu u prvi razred ili pri ponovljenom mjerenju u razmacima od 6 do 12 mjeseci radi provjere graničnih vrijednosti), probir se proglašava negativnim.
4. Za braću i sestre djeteta s pozitivnim probirom koja su u skrbi istog liječnika školske i adolescentne medicine, isti liječnik provodi probir naveden pod točkama 1., 2. i 3.
5. Inicijalnu uputnicu za sekundarnu ili tercijarnu razinu zdravstvene zaštite izdaje liječnik školske i adolescentne medicine (točka 1., 2. i 4.). Na uputnici treba navesti uputnu dijagnozu „pozitivan rezultat probira na porodičnu hiperkolesterolemiju“. Nakon inicijalne obrade na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite, dijete odnosno roditelj se javlja izabranom liječniku primarne zdravstvene zaštite (pedijatru ili liječniku obiteljske (opće) medicine), koji dijete upućuje na daljnje kontrole, obradu i liječenje na sekundarnu ili tercijarnu razinu zdravstvene zaštite.
6. Za srodnike djeteta pozitivnog na porodičnu hiperkolesterolemiju koji nisu navedeni pod točkom 4., probir će se obaviti kod izabranog liječnika primarne zdravstvene zaštite.

Na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite specijalist pedijatar uključen u Nacionalni program, indicira mjerenje LDL-K i prema procjeni druge pretrage (uključujući genotipizaciju u KBC Zagreb) i liječenje sukladno protokolu Sekcije za metaboličke bolesti Hrvatskog pedijatrijskog društva i Referentnog centra za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva. Roditelji i drugi najbliži krvni srodnici djeteta s utvrđenom porodičnom hiperkolesterolemijom trebaju se javiti svom izabranom liječniku primarne zdravstvene zaštite radi obrade (utvrđivanja boluju li i sami od porodične hiperkolesterolemije), sukladno savjetu specijalista pedijatara na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite iz točke 1., 2. i 3. te sukladno savjetu izabranog liječnika iz točke 5., a o čemu se dostavlja i obavijest izabranom liječniku.

Tiskane i elektroničke edukacijske materijale za djecu izrađivat će i tiskati HZJZ, Služba za prehranu i dijetetiku KBC Zagreb i stručna društva u koordinaciji s Referentnim centrom za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva. Tiskane i elektroničke edukativne materijale za odrasle izrađivat će HZJZ, Služba za prehranu i dijetetiku KBC Zagreb, Hrvatsko kardiološko društvo i Hrvatsko društvo za aterosklerozu. Provođenje dijetalne prehrane kod djece s graničnim nalazom (točka 1.) otvara mogućnost da će se kod neke djece koja imaju porodičnu hiperkolesterolemiju vrijednosti ukupnog kolesterola spustiti dijetalnom prehranom ispod granične vrijednosti i tako promaknuti probiru. Da se to izbjegne moglo bi se dijetno liječenje odgoditi do sljedećeg mjerenja kolesterola, no slabost takvog pristupa jest odgađanje usvajanja zdravih prehranbenih navika. Time će se točka 1. provoditi na način kako je ovdje napisana, uz praćenje i eventualnu prilagodbu točke 1. u narednom razdoblju prema smjernicama struke.

U slučaju utvrđenih vrijednosti ukupnog kolesterola koje zahtijevaju pregled i obradu pedijatra na sekundarnoj ili tercijarnoj razini zdravstvene zaštite uključenog u program ranog otkrivanja porodične hiperkolesterolemije, roditelj ima pravo na naknadu troškova prijevoza do ustanove u kojoj se provodi specijalističko konzilijarni pregled i obrada, u skladu s odredbama Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju ("Narodne novine" br. 80/13, 137/13, 98/19 i 33/23).

Kao minimum za početak provođenja probira nužno je informatički povezati medicinsko-biokemijske laboratorije na primarnoj razini i razini ambulanti školske i adolescentne medicinu. U daljnjem razvoju Nacionalnog programa, kao dio druge faze, potrebno je nadograditi sustav CEZIH-a obavijestima liječnicima obiteljske (opće) medicine, pedijatrima i liječnicima školske i adolescentne medicine putem upozorenja da je roditelj, brat ili sestra u riziku od FH, kao i ostalim funkcionalnostima potrebnim da bi se u potpunosti informatiziralo provođenje Nacionalnog programa. U okviru informatizacije treba razmotriti mogućnost uvođenja panela pod nazivom "Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju" te osigurati odgovarajuće DTP postupke.

Klinički zlatni standard postavljanja sumnje na FH je LDL-K, a ukupni kolesterol se u ovom probiru smatra dovoljno dobrim surogatom LDL-K, s obzirom na veće mogućnosti utvrđivanja ukupnog kolesterola u medicinsko-biokemijskim laboratorijima na primarnoj razini u odnosu na poteškoće pri utvrđivanja LDL-K, sukladno mišljenju o izvedivosti Hrvatske komore medicinskih biokemičara. U narednom razdoblju treba težiti utemeljenju probira na najboljem pokazatelju, a to je LDL-K, s očekivano manjim udjelom lažno pozitivnih odnosno posljedično lažno negativnih rezultata. Zbog toga će predstavnici medicinsko-biokemijske struke organizirati da se u izboru od nekoliko medicinsko-biokemijskih laboratorija (primjerice 3 medicinsko-biokemijska laboratorija diljem Hrvatske) u kojima to bude moguće već od 2023., djeci uz ukupni kolesterol iz istog uzorka krvi određuje i LDL-K, radi evaluacije:

- provodljivosti probira na primarnoj razini temeljem ukupnog kolesterola u usporedbi s LDL-K, te
- usporedivosti vrijednosti LDL-K s vrijednostima ukupnog kolesterola u okviru ovog probira.

6.2 Preduvjeti za uključivanje u Nacionalni program

Uključivanje u Nacionalni program je na temelju Plana i programa mjera zdravstvene zaštite, točka 8. „Specifične i preventivne mjere zdravstvene zaštite za djecu i mladež školske dobi te redovite studente.”

6.3 Osnivanje registra

Za potrebe praćenja provedbe Nacionalnog programa osnovat će se Registar za porodičnu hiperkolesterolemiju u razdoblju do četiri godine.

Registri bolesti vrijedan su alat u razvoju i usvajanju najboljih praksa koje mogu dovesti do poboljšanih ishoda pacijenata i smanjenih troškova zdravstvene zaštite. Registri pacijenata imaju za cilj prikupljanje podataka o osobama s određenim stanjem na sustavan i standardiziran način. Kada se primjenjuju kod FH, ove informacije mogu biti korisne za pokretanje programa probira, provođenje kliničkih ispitivanja, poboljšanje zdravstvenih usluga, poboljšanja svijesti i znanja pacijenata i, što je najvažnije, za identificiranje praznina u znanju, bolju kontrolu bolesti i boljim ishodima.

U konačnici, povezivanjem s ključnim dionicima, to može dovesti do poboljšanja u planiranju zdravstvene zaštite i kreiranju politika zasnovanih na dokazima, kao i do primjene učinkovitijih modela skrbi o bolesnicima. Mišljenja stručnjaka, uključujući ona koja je iznijela Međunarodna zaklada FH, snažno preporučuju uspostavljanje registra pacijenata i obitelji u kliničke, istraživačke i revizijske svrhe.

Cilj: Osnivanje, izrada i implementacija Nacionalnog registra FH za epidemiološke pokazatelje i pokazatelje kvalitete zdravstvene skrbi, standardnim pokazateljima korištenim u međunarodnom registru „*FH EAS registry*“ kako bi se unaprijedila kvaliteta zdravstvene skrbi i poboljšali ishodi.

Provest će se analiza trenutnog informatičkog rješenja te predložiti adekvatna nadogradnja središnjeg dijela sustava CEZIH te po potrebi integriranih korisničkih aplikacija.

Osnovat će se digitalni registar po uzoru na FH registar Europskog društva za aterosklerozu.

Liječnik školske i adolescentne medicine koji upućuje dijete na probir, odgovoran je da dijete zadovoljava kriterije za sudjelovanje u Nacionalnom programu.

Uz upućivanje specijalistu pedijatrije – užem specijalistu iz bolesti metabolizma i ostalim pedijatrima koji su uključeni u program probira, provest će se i savjetovanje o dislipidemijama, zdravoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti. HZJZ i županijski zavodi za javno zdravstvo odnosno Zavod za javno zdravstvo

Grada Zagreba već provode slične aktivnosti i takvo savjetovanje bit će ponuđeno besplatno svim osobama uključenim u Nacionalni program. Škola zdrave prehrane i zdravog načina života nudi dodatnu korist osobama uključenim u Nacionalni program jer pravilna prehrana i tjelesna aktivnost značajno smanjuje rizik od KV bolesti i incidenata.

U svrhu skrbi za pučanstvo zbog štetnih utjecaja povišenog ukupnog i LDL-K provodit će se kontinuirana javnozdravstvena edukacija od strane stručnih društava, HZJZ-a i županijskih zavoda za javno zdravstvo odnosno Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba.

6.4. Pregled i procjena djece koja se uključuju u probir

Probir se odvija po zakonski reguliranom i obvezatnom pregledu pri upisu djece u prvi razred osnovne škole, pri čemu se koristi jednostavna dijagnostička rutinska pretraga mjerenja ukupnog kolesterola, te nije potrebna dodatna edukacija osoblja.

6.5. Kvalifikacije i odgovornost osoblja uključenog u Nacionalni program

U postojećoj literaturi trenutačno ne postoje točno definirane kvalifikacije koje su potrebne specijalistima školske i adolescentne medicine i drugih specijalnosti da provode takvu vrstu programa, jer je riječ o jednostavnom očitavanju laboratorijskog nalaza i vrijednosti ukupnog kolesterola, što je dio općeg liječničkog znanja. Kako će po očitavanju nalaza vrijednosti ukupnog kolesterola, u djece pozitivne na probiru daljnju obradu voditi pedijatri uži specijalisti za bolesti metabolizma i ostali pedijatri koji su uključeni u program ti postupci opisani su u smjericama stručnih društava i tekstovima o dobroj kliničkoj praksi.

6.6. Standardizirana dokumentacija

Nalaz ugovornog medicinsko-biokemijskog laboratorija primarne zdravstvene zaštite sadržavat će i koncentraciju ukupnog kolesterola u serumu izraženu u mmol/L.

7. Standardi kvalitete Nacionalnog programa

7.1. Standardi kvalitete

Nacionalni program provodit će se u svim ambulantomama školske i adolescentne medicine (156 ambulanta) koje su u sustavu županijskih zavoda za javno zdravstvo i Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba.

Odgovarajuće programsko sučelje osigurat će brzu i laku komunikaciju i suradnju između svih stručnjaka koji sudjeluju u zbrinjavanju osoba uključenih u Nacionalni program, kako bi se omogućila potrebna informiranost svih koji sudjeluju u probiru i smanjio broj nepotrebnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. U slučaju potrebe za konzultacijama između specijalista koristit će se postojeći informatički sustavi krajnjih korisnika (npr. BIS sustavi, liječničke aplikacije i dr.) kroz integraciju sa središnjim dijelom sustava CEZIH koji treba omogućiti mehanizme za razmjenu informacija.

Djeca koja imaju pozitivan nalaz u probiru bit će upućena u subspecijalističke metaboličke i druge pedijatrijske ambulante u okviru postojeće mreže pedijatara, a koja će se koordinirati kao aktivnost Referentnog centra za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva. Sustav upisivanja i praćenja podataka o provedbi Nacionalnog programa bit će informatiziran s mogućnosti očitavanja laboratorijskog nalaza putem internetskog pristupa, na jednom mjestu s mogućnošću lokalnog ispisa nalaza. Preslike nalaza će se automatski kroz informatički sustav prosljeđivati i liječniku obiteljske (opće) medicine/pedijatru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i ostalim liječnicima koji sudjeluju u probiru i evaluaciji djece pozitivne u probiru.

7.2. Kontrola kvalitete

Kontrolu kvalitete Nacionalnog programa provodit će Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir na porodičnu hiperkolesterolemiju u čijem radu sudjeluju stručnjaci iz kardiologije, endokrinologije, bolesti metabolizma u pedijatriji, epidemiologije, školske i adolescentne medicine, obiteljske (opće) medicine, predstavnici Hrvatske komore medicinskih biokemičara te predstavnici HZJZ-a i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO).

U svrhu analize uspješnosti, ali i korisnosti Nacionalnog programa, primarno u smislu ukupnog obolijevanja nastojat će se postići u što kraćem roku sustavan probir djece i u što većoj mjeri i njihovih roditelja, te će se osigurati odgovarajući protokoli i metode za prikupljanje i praćenje

podatka u okviru informatičkog sustava. Analiza prikupljenih podataka provodit će se jednom godišnje te će biti sastavni dio izvješća o provedbi Nacionalnog programa.

7.3. Tehnički zahtjevi

U ugovornom medicinsko-biokemijskom laboratoriju primarne zdravstvene zaštite će se sukladno Zakonu o medicinsko-biokemijskoj djelatnosti („Narodne novine“, broj 121/03 i 117/08) djeci izvaditi krv u epruvete u količini od oko 3 ml.

7.4. Štetni događaji i ograničenja probira

Glavni štetni događaji vezani uz probir su lažno pozitivni i lažno negativni nalazi. Ograničenja su i mogući nedostatak motivacije roditelja da djecu uključe u probir te da djecu pozitivnu u probiru odvedu na obradu koja bi trebala uslijediti nakon pozitivnog rezultata probira, kao i nedostatak motivacije da se i sami na temelju toga podvrgnu obradi.

Daljnje ograničenje je u nužnosti korjenitih i trajnih promjena u životnom stilu djeteta i obitelji u cilju unaprjeđenja prehrane i tjelesne aktivnosti, za što je neophodna velika razina motiviranosti djeteta i obitelji kao i ustrajnost svih uključenih stručnjaka u jačanju motivacije.

8. Trajanje i učestalost pregleda

Nacionalni program će se provoditi kontinuirano jednom godišnje na sistematskom pregledu pri upisu djece u prvi razred osnovne škole.

9. Praćenje, evaluacija i financiranje

Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir na porodičnu hiperkolesterolemiju pratit će provedbu Nacionalnog programa te će jednom godišnje dostavljati izvješća o provođenju i rezultatima Nacionalnog programa ministru nadležnom za zdravstvo. Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa daje prijedloge i mišljenja za unaprjeđenje provedbe Nacionalnog programa, prati kvalitetu provedbe, predlaže promjene stručnih smjernica, te predlaže i provedbu drugih aktivnosti koje su neophodne radi cjelovitog provođenja Nacionalnog programa.

Koordinaciju Nacionalnog programa provodit će Hrvatsko kardiološko društvo i Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb te Hrvatsko društvo za aterosklerozu i Zavod za bolesti metabolizma

Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva. Koordinatora i zamjenika koordinatora Nacionalnog program kao i koordinate u županijama imenovat će ministar nadležan za zdravstvo. Zamjenik koordinatora Nacionalnog programa bit će predstavnik HZJZ-a.

Financijska sredstva za provođenje Nacionalnog programa osiguravaju se na pozicijama državnog proračuna Ministarstva zdravstva (HZJZ) i u Financijskom planu HZZO-a.

10. Sažetak Nacionalnog programa

Uvažavajući specifičnosti naše populacije u Nacionalni program uključit će se sva djeca koja će do 1. travnja tekuće godine navršiti 6 godina i koja će pristupiti sistematskom pregledu pri upisu u prvi razred osnovne škole, bez obzira na komorbiditete i druge demografske ili anamnestičke osobitosti.

Uključivanje djece u Nacionalni program provodit će liječnici školske i adolescentne medicine. Skrb o provedbi u ambulantama školske i adolescentne medicine provodi voditelj službe za školsku medicinu nadležnog županijskog zavoda za javno zdravstvo odnosno Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba. Skrb o daljnjoj obradi djece provodit će pedijatri-uži specijalisti za bolesti metabolizma i drugi pedijatri educirani za ovaj probir uključeni u mrežu pedijatara.

11. Pregled tematskih područja i mjera

Tematsko područje 1: Doprinijeti ranom otkrivanju porodične hiperkolesterolemije

Mjera 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa

Mjera 2. Osiguranje provedbe standardiziranih protokola

Mjera 3. Promicanje zdravih životnih navika

Tematsko područje 2: Uspostaviti sustav optimalnog praćenja i kontrole podataka

Mjera 1. Praćenje učinkovitosti provedbe Nacionalnog programa

Mjera 2. Podizanje svijesti o važnosti uključivanja u preventivne aktivnosti

11.1. Tematsko područje 1: Doprinijeti ranom otkrivanju porodične hiperkolesterolemije

Mjera 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa

Svrha mjere: Osigurati informatičku povezanost i edukacije o korištenju informatičkog programa za provoditelje programskih aktivnosti. Razmotriti potrebu za izmjenom propisa (uspostava registra i provedba Nacionalnog program) te prema potrebi izraditi i/ili izmijeniti iste.

Pokazatelji rezultata:

1. Izrađene adekvatne nadogradnje središnjeg dijela sustava CEZIH i integriranih korisničkih aplikacija koje omogućuju provedbu i praćenje programskih aktivnosti u primjeni
2. Održane edukacije o radu u korisničkim aplikacijama koje omogućuju praćenje i provedbu programskih aktivnosti za sve nositelje provedbe
3. Imenovani pedijatri na sekundarnoj i tercijarnoj razini zdravstvene zaštite i/ili uži specijalisti za bolesti metabolizma i drugi pedijatar koji postupaju sukladno Protokolu o postupanju izrađenom od strane Sekcije za metaboličke bolesti Hrvatskog pedijatrijskog društva i Referentnog centra za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva (Prilog 2)
4. Udio medicinsko-biokemijskih laboratorija na primarnoj razini zdravstvene zaštite uključen u provedbu Nacionalnog programa
5. Izrađeni i dostupni edukativni materijali za roditelje o pravilnoj prehrani i životnim navikama djece s rizikom i povećanim vrijednostima ukupnog kolesterola
6. Uspostavljen Registar porodične hiperkolesterolemije

Nadležnost za provedbu: Ministarstvo zdravstva, Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije, KBC Zagreb (Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva i Zavod za bolesti metabolizma, Služba za prehranu i dijetetiku), HZJZ i stručna društva, zdravstveni radnici i zdravstvene ustanove

Ukupni procijenjeni trošak provedbe za razdoblje do 2026:

2024. HZJZ A884001 – 36.560 eura

2025. HZJZ A884001 – 36.560 eura

2026. HZJZ A884001 – 36.560 eura

U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje.

Mjera 2. Osigurati kontinuitet provedbe i stručnih edukacija za provoditelje Nacionalnog programa

Svrha mjere: Za potrebe provoditelja Nacionalnog programa potrebno je osigurati edukacije i sastanke radi koordinaciju između svih dionika.

Pokazatelji rezultata:

1. Provedena edukacije zdravstvenih radnika
2. Broj zdravstvenih radnika koji je sudjelovao na edukacijama
3. Broj održanih sastanaka

Nadležnost za provedbu: Ministarstvo zdravstva, Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije, KBC Zagreb (Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva i Zavod za bolesti metabolizma odraslih), HZJZ, HZZO i stručna društva

Ukupni procijenjeni trošak provedbe za razdoblje do 2026:

2024. U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje

2025. U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje

2026. U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje

U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje.

Mjera 3. Promicanje zdravih životnih navika

Svrha: Za potrebu smanjenja hiperkolesterolemije potrebno je osigurati kontinuiran pristup informacijama o zdravim životnim navikama za sve ciljne populacije.

Pokazatelji rezultata:

1. Izrađeni i dostupni edukativni materijali za djecu
2. Izrađeni i dostupni edukativni materijali za roditelje o pravilnoj prehrani i životnim navikama djece s rizikom i povećanim vrijednostima ukupnog kolesterola

Nadležnost za provedbu: Ministarstvo zdravstva, Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije, KBC Zagreb (Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva i Zavod za bolesti metabolizma odraslih), HZJZ i stručna društva

Ukupni procijenjeni trošak provedbe za razdoblje do 2026.

2024. U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje Vidjeti podatke za HZJZ-a pod Mjerom 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa

2025. U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje Vidjeti podatke za HZJZ-a pod Mjerom 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa

2026. U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje Vidjeti podatke za HZJZ-a pod Mjerom 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa

U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje.

Vidjeti podatke za HZJZ-a pod Mjerom 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa.

11.2. Tematsko područje 2: Uspostaviti sustav optimalnog praćenja i kontrole podataka

Mjera 1. Osigurati kontinuitet i kvalitetu provedbe Nacionalnog program

Svrha mjere: Osigurati kvalitetu provedbe Nacionalnog programa temeljenu na stručnim smjernicama kao i kontinuitetu praćenja kvalitete provedbe za koje je zaduženo Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije. U suradnji sa stručnim društvima potrebno je kontinuirano pratiti i ažurirati stručne smjernice. Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije ujedno prati sve aktivnosti vezano uz provedbu aktivnosti, daje mišljenja i preporuke.

Pokazatelji rezultata:

1. Izrađene i dostupne stručne smjernice u primjeni
2. Izrađen i proveden plan praćenja kvalitete provedbe Nacionalnog programa
3. Izrađeno godišnje izvješće o provedenim aktivnostima Nacionalnog programa
4. Provedena evaluacija Nacionalnog programa

Nadležnost za provedbu: Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva, Hrvatsko društvo školske i adolescentne medicine, Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije, Povjerenstvo za praćenje kvalitete provedbe Nacionalnog programa HZJZ, HZZO, stručna društva, zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici

Ukupni procijenjeni trošak provedbe za razdoblje do 2026:

2024. HZZO A600000 Primarna zdravstvena zaštita - 1.107.526 eura

2025. HZZO A600000 Primarna zdravstvena zaštita - 1.159.248 eura

2026. HZZO A600000 Primarna zdravstvena zaštita - 1.194.025 eura

Vidjeti podatke za HZJZ-a pod Mjerom 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa.

U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje.

Mjera 2. Podizanje svijesti o važnosti uključivanja u preventivne aktivnosti

Svrha mjere: povećati obuhvat ciljne populacije provođenjem edukacija cjelokupne javnosti i ciljanih skupina.

Pokazatelji rezultata:

1. Izrađeni i distribuirani promotivni materijali
2. Provedena promotivna događanja
3. Osigurana vidljivost programskih aktivnosti na mrežnim stranicama
4. Broj organizacija civilnog društva koje sudjeluju u promotivnim aktivnostima

Nadležnost za provedbu: Ministarstvo zdravstva, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva, Hrvatsko društvo školske i sveučilišne medicine, Povjerenstvo za izradu i praćenje Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje porodične hiperkolesterolemije, HZJZ, stručna društva HLZ-a, udruge i mediji

Ukupni procijenjeni trošak provedbe za razdoblje do 2026:

2024. Ministarstvo zdravstva - A618207 Administracija i upravljanje i A803005 Suradnja s udrugama građana (izvor 11) -30.000 eura

2025. Ministarstvo zdravstva - A618207 Administracija i upravljanje i A803005 Suradnja s udrugama građana (izvor 11) -30.000 eura

2026. Ministarstvo zdravstva - A618207 Administracija i upravljanje i A803005 Suradnja s udrugama građana (izvor 11) -30.000 eura

Vidjeti podatke za HZJZ-a pod Mjerom 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa.

U okviru redovnih sredstava Ministarstva zdravstva A618207 Administracija i upravljanje.

Prilog 1. Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju – upitnik

Upitnik za roditelje djece s ukupnim kolesterolom na probiru od uključujući 5,1 mmol/L do uključujući 6,0 mmol/L (točka 1. probira)

1. Ima li dijete nekoga u obitelji ili srodnike u prvom ili drugom koljenu* s povišenim masnoćama u krvi ili na terapiji lijekovima za snižavanje kolesterola (npr. statini)?
 - a) DA
 - b) NE

2. Ima li netko iz bliže obitelji odnosno porodice djeteta (srodnici u prvom i drugom koljenu)* ksantome (nakupine masnog tkiva koje uzrokuju izbočine na koži iznad tetiva, šaka ili koljena) ili ksantelazme (nakupine masnog tkiva koje uzrokuju nepravilne žućkaste izbočine na medijalnoj strani vjeđa)?
 - a) DA
 - b) NE

3. Je li netko iz bliže obitelji odnosno porodice djeteta imao ranu kardiovaskularnu bolest (srodnici u prvom i drugom koljenu)?* Kardiovaskularna bolest se odnosi na srčani udar, moždani udar i bolest perifernih arterija.
 - a) DA
 - b) NE

*Srodnici u prvom koljenu su u ovom kontekstu roditelji, braća i sestre, a u drugom koljenu bake, djedovi, majčini i očevi braća i sestre te njihova djeca. Odgovor je pozitivan (Da) ako srodnik ima manje od 60 god za prve srodnike ili manje od 50 god za druge srodnike.

Upitnik preliminarno ispunjava roditelj tijekom sistematskog pregleda za upis u prvi razred i to u pripremnom dijelu sistematskog pregleda koji provodi medicinska sestra iz tima školske i adolescentne medicine. Liječnik školske i adolescentne medicine u razgovoru s roditeljem provjerava odgovore te konačno utvrđuje je li porodična anamneza pozitivna: porodična anamneza je pozitivna u slučaju najmanje jednog pozitivnog odgovora.

NAPOMENA: ako je obiteljska anamneza nepoznata ili nesigurna postupa se kao da je odgovor na postavljena pitanja pozitivan ili se procjena anamneze odgađa dok liječnik školske i adolescentne medicine ne dobije relevantne podatke.

Prilog 2. Postupnik obrade djece pozitivne u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju

1. Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju pri upisu u prvi razred osnovne škole

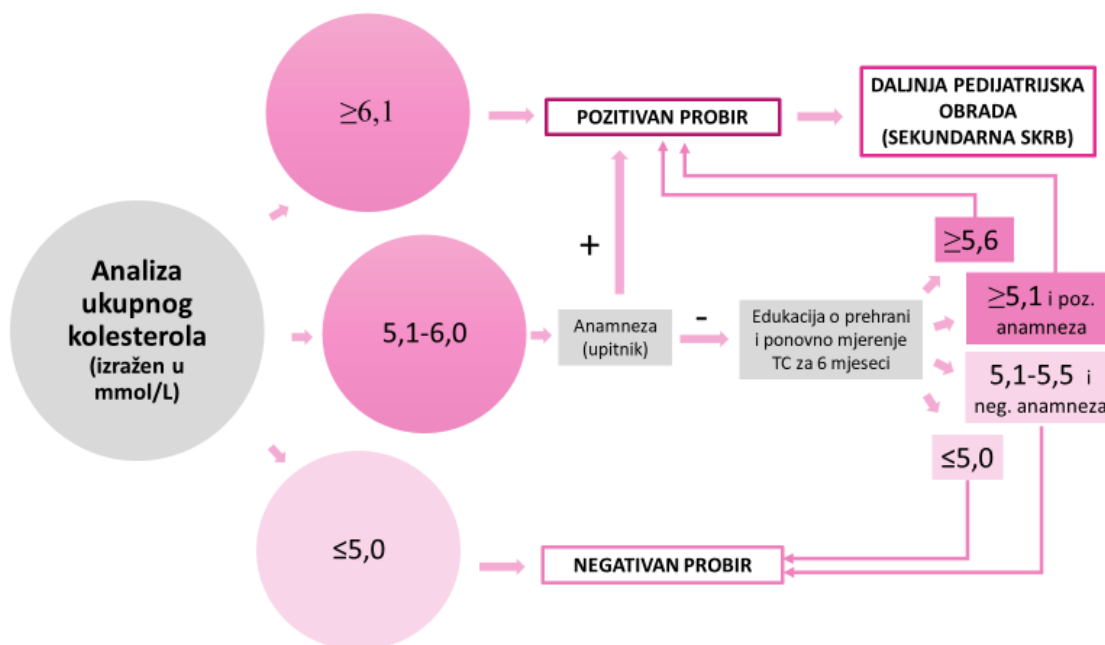
Provode ga liječnici školske i adolescentne medicine.

Metoda: mjerenje ukupnog kolesterola i upitnik o obiteljskoj anamnezi (intervju liječnika s roditeljima/članom obitelji koji je u pratnji djeteta).

Djeca pozitivna u probiru (**Slika 1**) upućuju se na obradu pedijatrima u sekundarne ili tercijarne zdravstvene ustanove s **uputnicom D1 (uputna dijagnoza: pozitivan probir na porodičnu hiperkolesterolemiju)**. Tom prilikom liječnik školske i adolescentne medicine preporučuje da se roditelji i braća i sestre djeteta pozitivnog na probiru jave svom liječniku s informacijom o pozitivnom probiru u člana obitelji, a radi analize lipidograma.

Rezultat ukupnog kolesterola koji se učini u okviru probira bit će vidljiv i liječniku primarne zdravstvene zaštite (pedijar/liječniku obiteljske (opće) medicine).

Slika 1. Probir na porodičnu hiperkolesterolemiju – hodogram (TC = ukupni kolesterol)



2. Obrada djece pozitivne na probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju

Obradu provode pedijatri u sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama (opće, županijske i kliničke bolnice s pedijatrijskim odjelima) koje su najbliže djetetu pozitivnom u probiru. Na taj način će se olakšati dostupnost roditeljima i djeci te osigurati bolji odaziv na dodatnu obradu djece pozitivne u probiru.

Obrada će se provoditi prema postupniku Referentnog centra za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske.

Obrada uključuje temeljitu obiteljsku i osobnu anamnezu, fizikalni pregled djeteta i predloženu osnovnu laboratorijsku obradu, a po potrebi ovisno o anamnestičkim podacima i fizikalnom nalazu i dodatne analize. Odmah se može pregledati ima li roditelj u pratnji djeteta znakove hiperkolesterolemije – kožne i tetivne ksantome, ksantelazme ili eventualno prsten rožnice (*arcus corneae*).

Ovisno o lokalnim organizacijskim okolnostima, obrada se može po istom postupniku učiniti i od strane primarnog pedijatra.

2.1 Postupnik obrade u ustanovama sekundarne zdravstvene skrbi

Pri prvom pregledu djeteta u sekundarnoj ili tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti treba uzeti temeljitu obiteljsku anamnezu. Treba pitati imaju li srodnici djeteta u prvom i drugom koljenu hiperkolesterolemiju ili su na terapiji statinima, znakove hiperkolesterolemije (tetivni i kožni ksantomi, ksantelazme, prsten rožnice) ili ranu kardiovaskularnu bolest (prije navršene 50. godine u srodnika u drugom koljenu ili prije navršene 60. godine u srodnika djeteta u prvom koljenu). Za svaki od navedenih pozitivnih odgovora treba pitati za srodstvo s djetetom i dob pojave simptoma/bolesti. Srodnici u prvom koljenu su biološki majka i otac, braća i sestre. Srodnici u drugom koljenu su bake i djedovi, stričevi, ujaci, tete i njihova djeca. Ako već nisu učinili po preporuci liječnika školske i adolescentne medicine ili nije od ranije poznato da imaju hiperkolesterolemiju, roditelji, braća i sestre djeteta trebali bi učiniti lipidogram i donijeti na uvid liječniku koji procjenjuje dijete pozitivno na probiru. **Obiteljska anamneza i uvid u vrijednosti kolesterola članova obitelji u prvom koljenu ključni su za bodovanje/procjenju ispunjavanja kriterija za daljnje testiranje na porodičnu hiperkolesterolemiju.**

Pri procjeni djece s povišenim kolesterolom treba razmotriti bolesti i stanja koja dovode do sekundarnog povišenja kolesterola, kao što su:

- a) pretilost, prekomjerni unos zasićenih i trans-nezasićenih masnih kiselina hranom i manjak tjelesne aktivnosti
- b) lijekovi (kortikosteroidi, imunosupresivi, antiretrovirusni lijekovi, hidroklorotijazid, ...)

- c) endokrine bolesti (hipotireoza, hipopituitarizam, šećerna bolest, poremećaji sinteze hormona nadbubrežne žlijezde)
- d) bolesti bubrega (kronično zatajenje bubrega, nefrotski sindrom, hemolitičko-uremički sindrom)
- e) bolesti jetre (kolestaza, bilijarna ciroza, akutni hepatitis)
- f) infekcije (akutne virusne i bakterijske)
- g) metaboličke bolesti (glikogenoze, Niemann-Pickove bolesti, manjak lizosomske kisele lipaze, lipodistrofija)
- h) druga zdravstvena stanja (Kawasakijeva bolest, Klinefelterov sindrom, transplantacija organa, anoreksija, ...)

Osobna anamneza (prehrambene navike, fizička aktivnost, lijekovi, dosadašnje bolesti, nedavno preboljela akutna infekcija).

Fizikalni pregled (tjelesna težina, tjelesna visina, indeks tjelesne mase, promjene na koži, obratiti pažnju na prisustvo ostalih obilježja koja bi mogla uputiti na bolesti koje su u diferencijalnoj dijagnozi hiperkolesterolemije u djece).

Laboratorijske pretrage: lipidogram (**ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi**) – za procjenu ukupnog kolesterola i LDL-a nije nužno da krv bude uzorkovana natašte!; **GUK, HbA1c, ureja, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GGT, urat, albumin, urin, fT4, TSH**. Na temelju anamneze i fizikalnog statusa se prema procjeni liječnika mogu učiniti dodatne pretrage. Ako se smatra da je uzrok hiperkolesterolemije akutna infekcija, preporučuje se mjerenje kolesterola ponoviti tri tjedna nakon što ona prođe.

Ovisno o fizikalnom nalazu i rezultatima učinjene obrade odlučuje se o daljnjim postupcima:

- 1) Ako je **LDL-kolesterol $\leq 3,5$ mmol/L** i uredni su nalazi obrade, a fizikalni nalaz je neupadljiv, nisu potrebni nikakvi dodatni postupci niti kontrole djeteta.
- 2) Ako fizikalni nalaz i/ili rezultati laboratorijske obrade upućuju na sekundarnu hiperkolesterolemiju uslijed druge bolesti ili stanja djeteta se upućuje užim specijalistima na daljnju obradu ovisno o predmnijevanoj dijagnozi ili se te uže specijaliste, ako je pacijent već u njihovoj skrbi, obavještava o hiperkolesterolemiji.
- 3) Ako je **LDL-kolesterol $> 3,5$ mmol/L** vrši se procjena prema Kriterijima Simon Broome za porodičnu hiperkolesterolemiju (*Simon Broome Diagnostic Criteria for Familial Hypercholesterolemia*) (**Slika 2**). Na temelju vrednovanja prema navedenim kriterijima se odlučuje o daljnjim postupcima s djetetom (**Slika 3**):
 - a) Ako kriteriji ukazuju na **sigurnu ili vjerojatnu porodičnu hiperkolesterolemiju** pacijent se upućuje u tercijarne centre na daljnju obradu, genotipizaciju i liječenje.

- b) Ako kriteriji ukazuju da **porodična hiperkolesterolemija nije izgledna** provodi se savjetovanje o prehrani i redovitoj fizičkoj aktivnosti. Korisni materijali o preporučenoj prehrani koji se mogu dati roditeljima djeteta dostupni su na <https://www.hzjz.hr/sluzba-skolska-medicina-mentalno-zdravlje-prevenција/probir-i-rano-otkrivanje-porodicne-hiperkolesterolemije/>). Nastavlja se praćenje djeteta uz kontrolu LDL-kolesterola od strane izabranog liječnika (pedijatra/liječnika obiteljske (opće) medicine) ili se dogovara kontrola u sekundarnoj zdravstvenoj ustanovi, ovisno o lokalnim okolnostima. U djece koja u ponovljenom mjerenju imaju **LDL-kolesterol >5,0 mmol/L nakon najmanje tri mjeseca provedene dijete** i/ili u međuvremenu postanu poznati novi anamnestički podaci prema kojima zadovoljavaju Kriterije Simon Broome upućuju se na obradu u tercijarni centar.
- c) Djecu koja imaju **LDL-kolesterol >10 mmol/L** treba hitno uputiti u Zavod za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju u Klinički bolnički centar Zagreb radi daljnje obrade i liječenja (moguće je da se radi o homozigotnoj porodičnoj hiperkolesterolemiji).

Slika 2. Dijagnostički Kriteriji Simon Broome za porodičnu hiperkolesterolemiju

KRITERIJ	
1	Ukupni kolesterol >7,5 mmol/L ili LDL >4,9 u odrasle osobe Ukupni kolesterol >6,7 mmol/L ili LDL >4,0 u djeteta
2	Tetivni ksantomi u pacijenta ili u srodnika u prvom ili drugom koljenu
3	Dokazana patogena varijanta u genima <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> ili <i>PCSK9</i> u člana obitelji
4	Infarkt miokarda prije navršene 50. godine u srodnika u drugom koljenu ili prije navršene 60. godine u srodnika u prvom koljenu
5	Povišen kolesterol (>7,5 mmol/L) u srodnika u prvom ili drugom koljenu ili povišen kolesterol (>6,7 mmol/L) u srodnika u prvom koljenu mlađeg od 16. godina (brat, sestra, dijete)
DIJAGNOZA PORODIČNE HIPERKOLESTEROLEMIJE	
Postavljena dijagnoza porodične hiperkolesterolemije = 1 + 2 ili 3	
Moguća porodična hiperkolesterolemija = 1 + 4 ili 5	

Za procjenu dijagnostičkih Kriterija Simon Broome može koristiti kalkulator dostupan na mrežnoj stranici <https://www.mdcalc.com/calc/3817/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>

Pacijente s mogućom ili vjerojatnom porodičnom hiperkolesterolemijom na temelju Kriterija Simon Broome kao i one s LDL-kolesterolom >5 mmol/L u barem dva navrata u razmaku od najmanje tri mjeseca i usprkos pridržavanju preporučene dijeta treba uputiti u tercijarne centre.

Uputnicu za obradu u tercijanom centru izdaje liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a na preporuku bolničkog specijalista koji je učinio inicijalnu obradu.

Eventualno se obrada može nastaviti i u ustanovama sekundarne zdravstvene skrbi ili u kliničkim bolnicama u kojima rade pedijatri uži specijalisti sa specifičnim znanjima o dijagnosticanju i liječenju poremećaja metabolizma lipida u djece.

2.2 Obrada u tercijarnoj zdravstvenoj skrbi i genotipizacija

Tercijarni centri su klinike za pedijatriju kliničkih bolničkih centara Zagreb, Split, Rijeka i Osijek.

Uz ponavljanje lipidograma, među ostalom obradom koja može uključivati ponavljanje mjerenja aktivnosti aminotransferaza, a eventualno i mjerenje kreatin kinaze (pretragu treba učiniti prije uvođenja statina), dolazi u obzir izmjeriti lipoprotein (a), koji je dodatni rizični čimbenik za razvoj rane aterosklerotske bolesti, a eventualno i dodatne dijagnostičke pretrage (npr. procjena drugih čimbenika rizika za tromboemboliju, ultrazvučno mjerenje debljine intime medije karotide) ovisno o dostupnosti i procjeni liječnika.

Svim pacijentima koji zadovoljavaju Kriterije Simon Broome ili imaju LDL-kolesterol opetovano $>5,0$ mmol/L treba učiniti testiranje genskim panelom „Probir 1“. Panel uključuje, među ostalima, gene povezane s porodičnom hiperkolesterolemijom, drugim rjeđim primarnim hiperkolesterolemijama, gen za lipoprotein (a) i gen za lizosomsku kiselu lipazu (Tablica 1).

Indikaciju za analizu genskog panela "Probir 1" postavlja specijalista pedijatar u tercijarnim centrima tj. klinikama za pedijatriju kliničkih bolničkih centara Zagreb, Split, Rijeka i Osijek uz prethodnu suglasnost pedijataru subspecijalista za bolesti metabolizma Referentnog centra za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Sukladno gore navedenoj preporuci, uputnice za analizu genskog panela "Probir 1" izrađuje nadležni izabrani liječnik pacijenta (tj. primarni pedijatar ili liječnik obiteljske (opće) medicine).

Uzorak za gensku analizu dostavlja se i analizira u Citogenetskom laboratorija Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb, uz prethodni dogovor s liječnicima Referentnog centra za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir.

Rezultati genske analize u pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za porodičnu hiperkolesterolemiju mogu:

- a) potvrditi porodičnu hiperkolesterolemiju (dokazane patogene ili vjerojatno patogene varijante u genima *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*, izuzetno *LDLRAP1* ili *STAP1*)
- b) otkriti druge rjeđe nasljedne hiperkolesterolemije

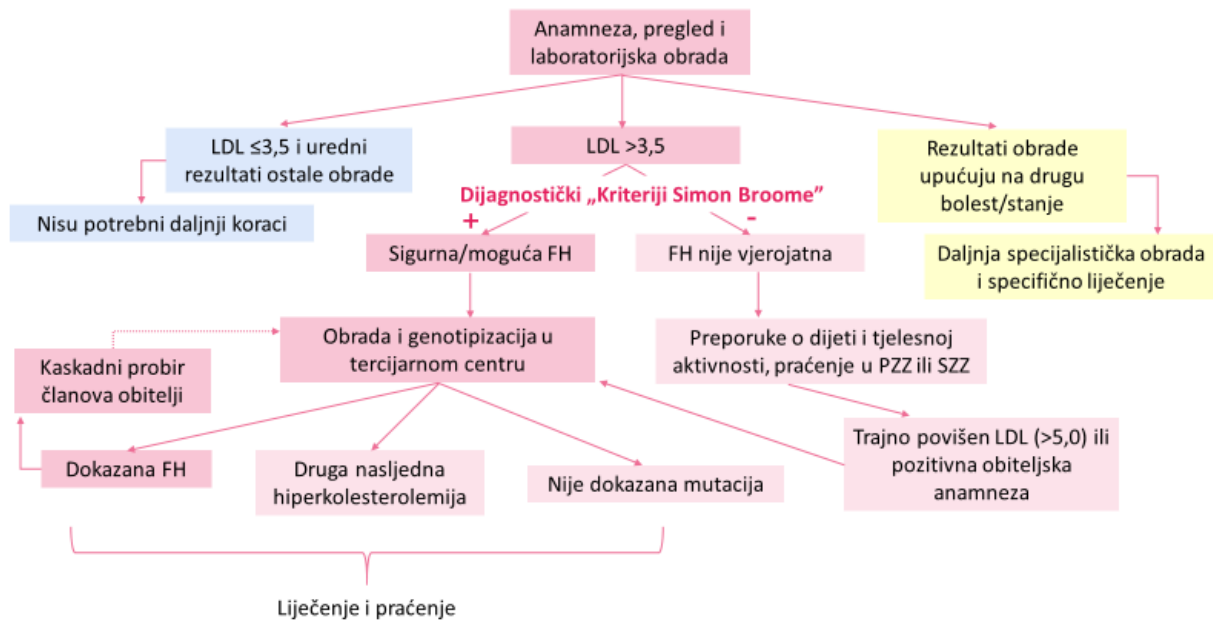
- c) ne otkriti uzročnu mutaciju – moguće je da dijete (i roditelji) imaju poligenisku hiperkolesterolemiju ili neki drugi još nepoznati uzrok hiperkolesterolemije.

Liječenje i praćenje djece s porodičnom hiperkolesterolemijom provodit će se u skladu s pravilima struke, a prema međunarodnim smjernicama.

Pacijenti će biti upisani u Registar za porodičnu hiperkolesterolemiju koji se planira oformiti pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo i povezati s Registrom za porodičnu hiperkolesterolemiju Europskog udruženja za aterosklerozu.

Uz obradu u tercijarnom centru provest će se savjetovanje obitelji te preporučiti da se (barem) i srođnicima u drugom koljenu izmjeri LDL-kolesterol i da se osobe s povišenim LDL-kolesterolom jave nadležnom liječniku. Srođnici u prvom koljenu su trebali ranije biti testirani u okviru obrade i procjene djeteta pozitivnog na probiru, a ako nisu, svakako i njih treba testirati. Na taj način će se provesti obrnuti kaskadni probir mjerenjem LDL-kolesterola u srođnika djeteta i otkriti druge članovi obitelji s porodičnom hiperkolesterolemijom.

Slika 3. Postupnik obrade pozitivnih u probiru na porodičnu hiperkolesterolemiju u sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti (FH = porodična hiperkolesterolemija, od engl. *familial hypercholesterolemia*, LDL= LDL-kolesterol, PZZ= primarna zdravstvena zaštita, SZZ= sekundarna zdravstvena zaštita)



Tablica 1. Popis gena u okviru genskog panela „Probir 1“ povezanih s hiperkolesterolemijom (AD = autosomno dominantno, AR = autosomno recesivno)

Kratice gena	Protein koji kodira	Bolest	Način nasljeđivanja
<i>LDLR</i>	LDL-receptor	Porodična hiperkolesterolemija	AD
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B-100	Porodična hiperkolesterolemija	AD
<i>PCSK9</i>	Proprotein konvertaza subtilizin/keksin 9	Porodična hiperkolesterolemija	AD
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E	Porodična hiperkolesterolemija	AD
<i>LDLRAP1</i>	LDL-receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) protein nužan za endocitozu LDL-a	Autosomno recesivna porodična hiperkolesterolemija	AR
<i>ABCG5</i>	Prijenosnik biljnih sterola	Sitosterolemija	AR
<i>ABCG8</i>	Prijenosnik biljnih sterola	Sitosterolemija	AR
<i>CYP7A1</i>	Kolesterol 7 α -hidroksilaza	Manjak 7 α -hidroksilaze, poremećaj sinteze žučnih soli	AR
<i>STAP1</i>	<i>Signal transducing adaptor family member 1</i>	Porodična hiperkolesterolemija (tip IV, FH IV)	AD
<i>LIPA</i>	Lizosomska kisela lipaza	Manjak lizosomske kisele lipaze	AR
<i>LPA</i>	Lipoprotein a	Manjak lipoproteina a	AD

Izradili:

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med, pedijatar, uži specijalist medicinske genetike, uži specijalist iz bolesti metabolizma u pedijatriji
(ibaric@kbc-zagreb.hr)

Prim. dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med, pedijatar, uži specijalist iz bolesti metabolizma u pedijatriji (dpetkovi@kbc-zagreb.hr)

Dr. sc. Tamara Žigman, dr. med, pedijatar, uži specijalist medicinske genetike (tzigman1@kbc-zagreb.hr)

Referentni centar za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir
Ministarstva zdravstva

Sekcija za bolesti metabolizma Hrvatskog pedijatrijskog društva

Prilog 3. Pregled pokazatelja rezultata

MJERE	POKAZATELJ REZULTATA	POČETNA VRIJEDNOST	2024	2025	2026
Tematsko područje 1: Doprinijeti ranom otkrivanju porodične hiperkolesterolemije					
Mjera 1. Uspostava integriranog sustava za provedbu Nacionalnog programa	Izrađene adekvatne nadogradnje središnjeg dijela sustava CEZIH i integriranih korisničkih aplikacija koje omogućuju provedbu i praćenje programskih aktivnosti u primjeni	0	1	1	1
	Održane edukacije o radu u korisničkim aplikacijama koje omogućuju praćenje i provedbu programskih aktivnosti za sve nositelje provedbe	0	1	1	1
	Imenovani pedijatari na sekundarnoj i tercijarnoj razini zdravstvene zaštite i/ili uži specijalisti za bolesti metabolizma i drugi pedijatara koji postupaju sukladno Protokolu iz Priloga 2	0	1		
	Udio medicinsko-biokemijskih laboratorija na primarnoj razini zdravstvene zaštite uključen u provedbu Nacionalnog programa	0	100	100	100

	Izrađeni i dostupni edukativni materijali za roditelje o pravilnoj prehrani i životnim navikama djece s rizikom i povećanim vrijednostima ukupnog kolesterola	0	1		
	Uspostavljen Registar porodične hiperkolesterolemije	0		1	
Mjera 2. Osiguranje provedbe standardiziranih protokola	Provedena edukacija zdravstvenih radnika	0	1		
	Broj zdravstvenih radnika koji je sudjelovao na edukacijama	0	500	500	500
	Broj održanih sastanaka	0	4	4	4
Mjera 3. Promicanje zdravih životnih navika	Izrađeni i dostupni edukativni materijali za djecu	0	1	1	1
	Izrađeni i dostupni edukativni materijali za roditelje o pravilnoj prehrani i životnim navikama djece s rizikom i povećanim vrijednostima ukupnog kolesterola	0	1	1	1
Tematsko područje 2: Uspostaviti sustav optimalnog praćenja i kontrole podataka					
Mjera 1. Osigurati kontinuitet i kvalitetu provedbe Nacionalnog program	Izrađene i dostupne stručne smjernice u primjeni	1	1	1	1
	Izrađen i proveden plan praćenja kvalitete provedbe Nacionalnog programa	0	1	1	1
	Izrađeno godišnje izvješće o provedenim aktivnostima Nacionalnog programa	0	1	1	1
	Provedena evaluacija Nacionalnog programa	n/p	0	1	0
Mjera 2. Podizanje svijesti o važnosti	Izrađeni i distribuirani promotivni materijali i plan medijske kampanje	0	1	1	1

uključivanja u preventivne aktivnosti	Provedena promotivna događanja	0	1	1	1
	Osigurana vidljivost programskih aktivnosti na mrežnim stranicama	0	1	1	1
	Broj organizacija civilnog društva koje sudjeluju u promotivnim aktivnostima	5	5	8	11

Literatura

1. Ljetopis 2020, HZJZ
2. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL, Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series, J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. for European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
5. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011;5:133–140.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
7. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf> National Institute for Health and Care Excellence, Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Guidance and guidelines. National Institute for health and care excellence, Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>, 2017.
8. Grošelj U, Kovac J, Susar U, Mlinaric M, Fras Z, Trebusak Podkrajcek K, Battelino T, Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review, Atherosclerosis 277 (2018) 383e391

9. World Heart Federation ,White Paper on Cholesterol 2021.
10. Braamskamp MJAM, Lanslet G, McCrindle BW, Casiman D, Francis GA,Gagne C, Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label Circulation 2017 Jul 25;136(4):359-366.
11. Kusters DM; Hutten BA, Wiegman A, Cornel MC Widhalm K et al. Detection and treatment of familial hypercholesterolaemia; the earlier, the better? *Ned Tijdschr Geneesk* 2020 May 20;164:D4675
12. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia, *N Engl J Med* 2019;381:1547-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1816454
13. National Institute for Health and Care Excellence, Familial hypercholesterolaemia: identification and management. Guidance and guidelines.National Institute for health and care excellence, Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>, 2017
14. Pang J, Lansberg PJ, Watts GF, International developments in the care of familial hypercholesterolemia: where now and where to next? *J atheroscler Thromb* 23 (5) (2016) 505e519.
15. Village EG, Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report, *Pediatrics* 128 (2011) S213eS256.
16. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, et al., Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia, *Atherosclerosis Suppl.* 12 (2) (2011) 221e263, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001>.
17. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al., Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization, *Atherosclerosis* 218 (2) (2011) 272e280, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.016>.
18. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al., Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation, *Int. J. Cardiol.* 171 (3) (2014) 309e325, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>.
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al., ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias, *Atherosclerosis* 253 (2016) 281e344, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>, 2016.
20. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al., American association of clinical endocrinologists and american college of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease executive summary, *Endocr. Pract.* 23 (4) (2017) 479e497, <https://doi.org/10.4158/EP171764.GL>.
21. Harada-Shiba, T. Ohta, A. Ohtake, et al., Guidance for pediatric familial hypercholesterolemia 2017, *J atheroscler Thromb* (2018), <https://doi.org/>
22. Benuck I, Point: The rationale for universal lipid screening and treatment in children *J Clin Lipidol* Sep-Oct 2015;9(5 Suppl):S93-S100. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.104.

23. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J, Cascade screening for familial hypercholesterolemia: practical consequences, *Atherosclerosis Suppl.* 30 (2017) 77e85
24. Kerr M, Pears R Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Chater M, Watson M et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 23, 14 June 2017, Pages 1832–1839, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx111>
25. Lazaro P, Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muniz O et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia *J Clin Lipidol* Jan-Feb 2017;11(1):260-271. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002
26. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ, Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis *BMJ* 2007; 335 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39300.616076.55> (Published 20 September 2007)
27. Klancar G, Groselj U, Kovac J, et al., Universal screening for familial hypercholesterolemia in children, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (11) (2015) 1250e1257
28. Sorubarjan T, Lewis BD, Burnett JR, Martin AC Documenting family history in children with hypercholesterolemia: a lost opportunity, *J. Paediatr. Child*
29. Farnier M, Civeira F, Descamps O, How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment *Atherosclerosis Suppl.* (2017) 25-35
30. Tonstad, S Knudtzon J, Sivertsen M, et al., Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia, *J. Pediatr.* 129 (1996) 42e49.
31. Rodenburg J., M.N. Vissers, A. Wiegman, et al., Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better, *Circulation* 116(2007) 664e668.
32. Wiegman A, Giddings S, Watts GF, Chapman J, Ginsberg HN, Cuchel M et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment *European Heart Journal* (2015) 36, 2425–2437 doi:10.1093/eurheartj/ehv157
33. Reiner Z, Laufs U, Consentino F, Landmesser, The year in cardiology 2018: prevention, *European Heart Journal* (2019) 40, 336–344
34. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine *Eur Heart J.* 37(25) (2016) 1944-1958
35. Heart UK, Saving lives. saving families The health social and economic advantages of detecting and treating familial hipercholesterolaemia. 2012 [cited April 8, 2014]. Available at: http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_SavingLivesSavingFamilies_FHreport_Feb2012.pdf.
36. Mata P, Alonso R, Perez-Jimenez F, Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Model for Preventive Medicine; *Rev Esp Cardiol.* 686 2014;67(9):685–688

