LEEFH

LANDELIJK EXPERTISECENTRUM
ERFELIJKHEIDSONDERZOEK
FAMILIAIRE HART- EN VAATZIEKTEN



Juni 2025

Voor meer info: Stichting LEEFH , 020-6971014, info@leefh.nl

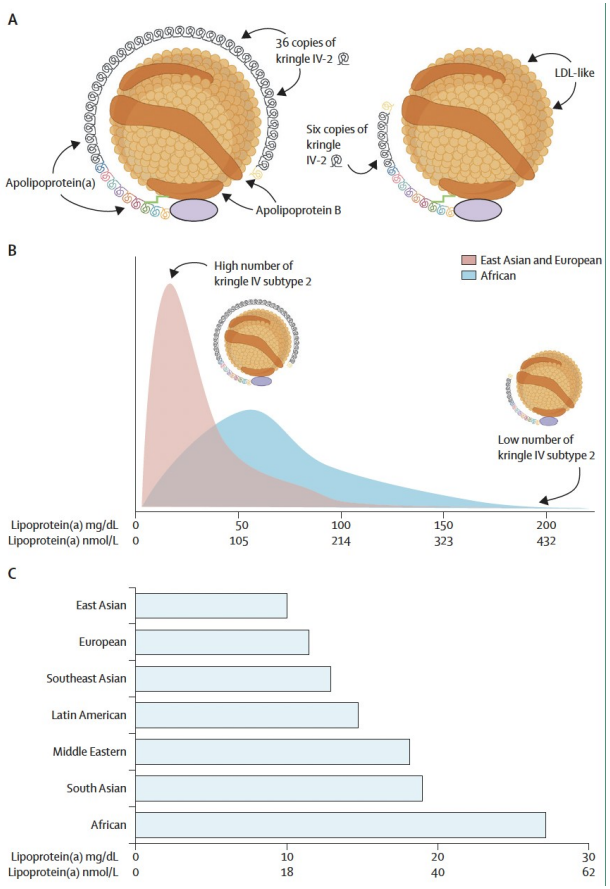
Agenda

1. **Nieuwe ontwikkelingen in hyperlipidemie - verhoogd Lp(a)**
2. Familiare hypercholesterolemie
3. Stichting LEEFH

1 Lp(a) - risicofactor hart- en vaatziekten

- Hoe belangrijk is het?
- Waarom meten we het?
- Hoe behandelen we het?

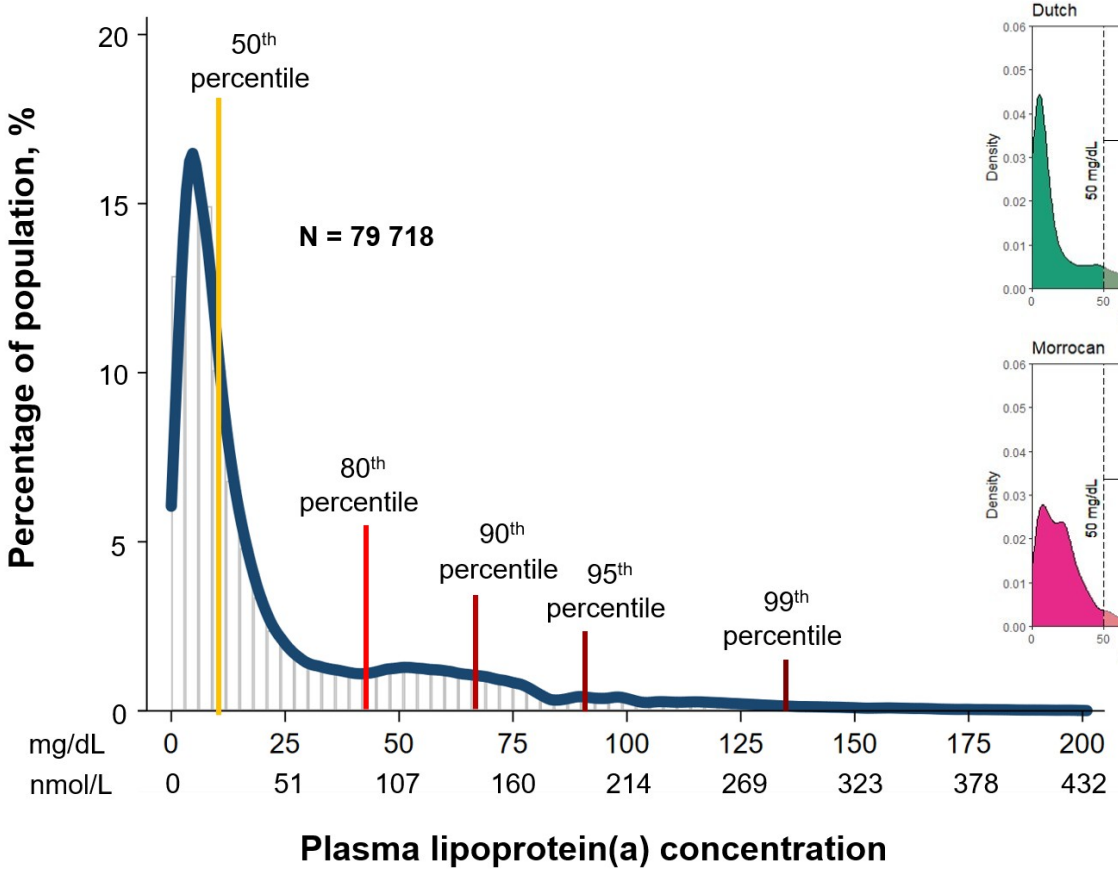
Lp(a)

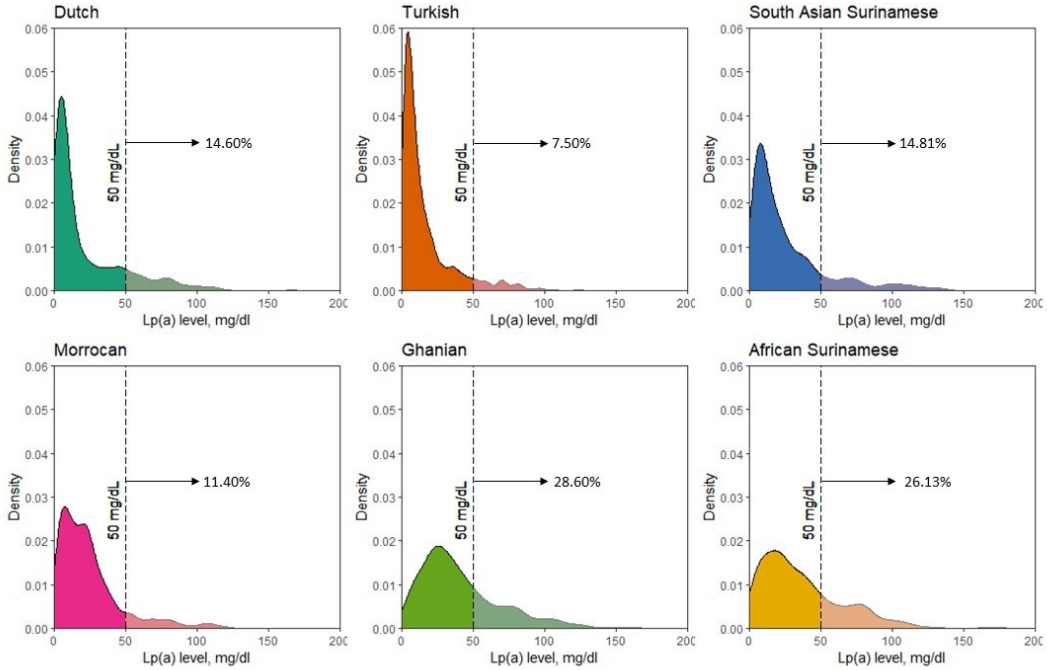


- Lp(a): ‘LDL-like’ particle with apo(a) covalently attached
- Concentration depends on ‘size’
- >90% genetically determined, with large ‘ethnic’ differences

Nordestgaard, Lancet 2024

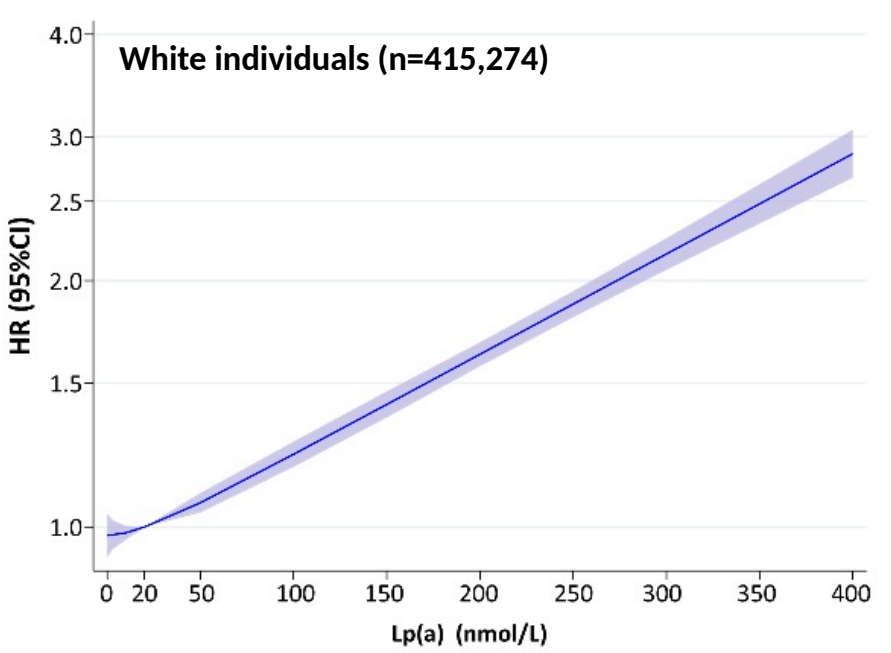
Lp(a) distribution: 1 in 5 patients has elevated Lp(a)!

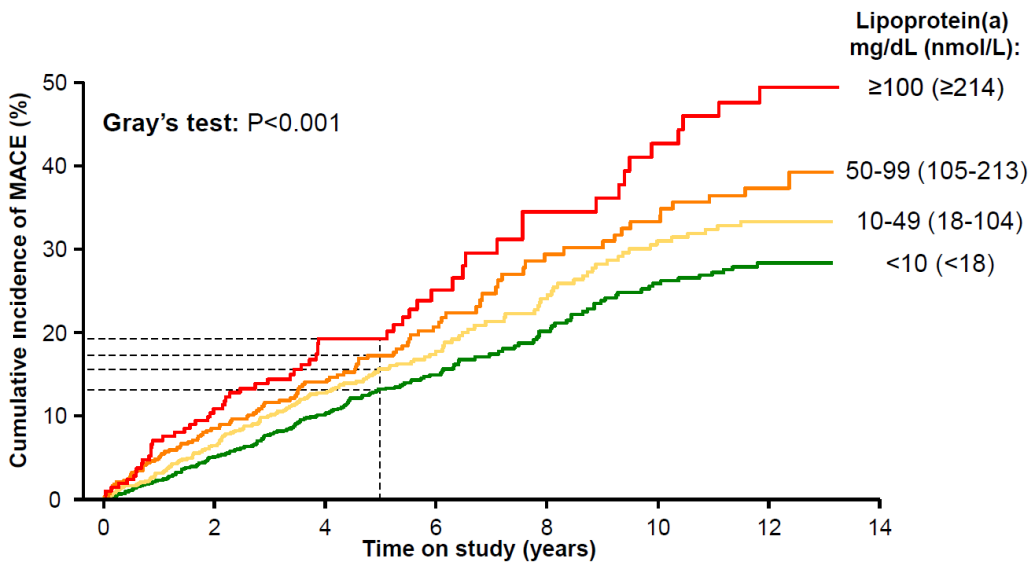




Kamstrup PR. *Clin Chem* 2021;67:154-66. Helius data (on file)

The association between Lp(a) and major CVD* outcomes is continuous

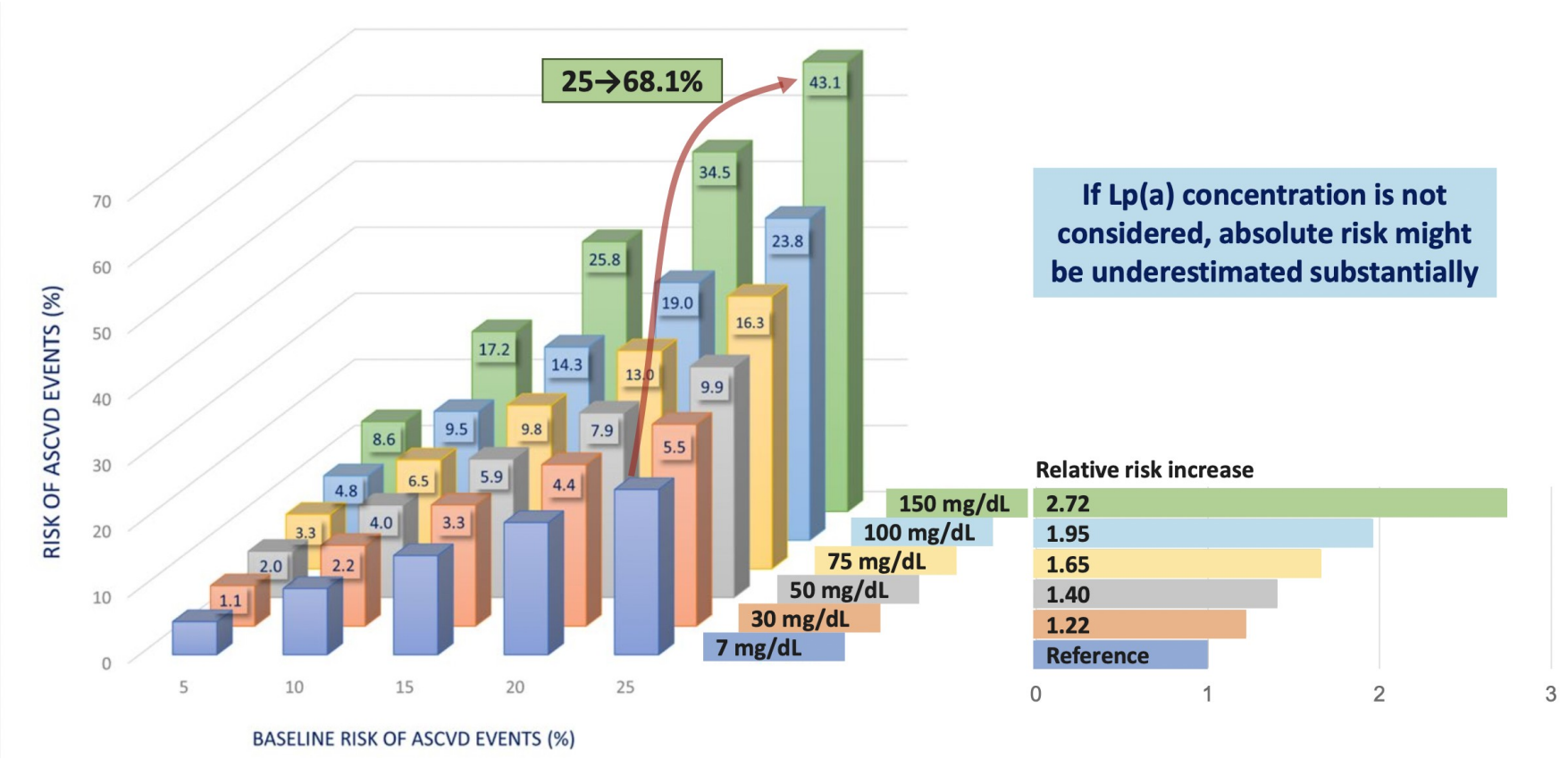




* defined as the composite of the first occurrence of fatal or non-fatal myocardial infarction, fatal or non-fatal ischemic stroke, or coronary revascularization [percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery

Kronenberg, Mora, Stroes et al, Eur Heart J 2022; Madsen, ATvB 2020

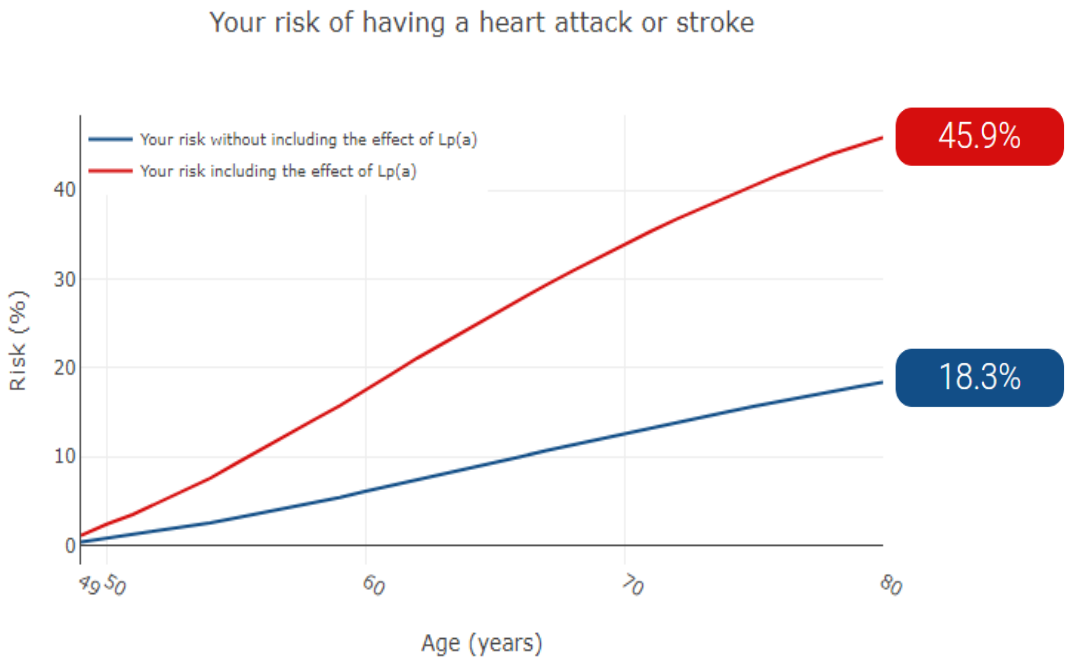
Lp(a) multiplies baseline CV-risk



Kronenberg, Eur Heart J 2022

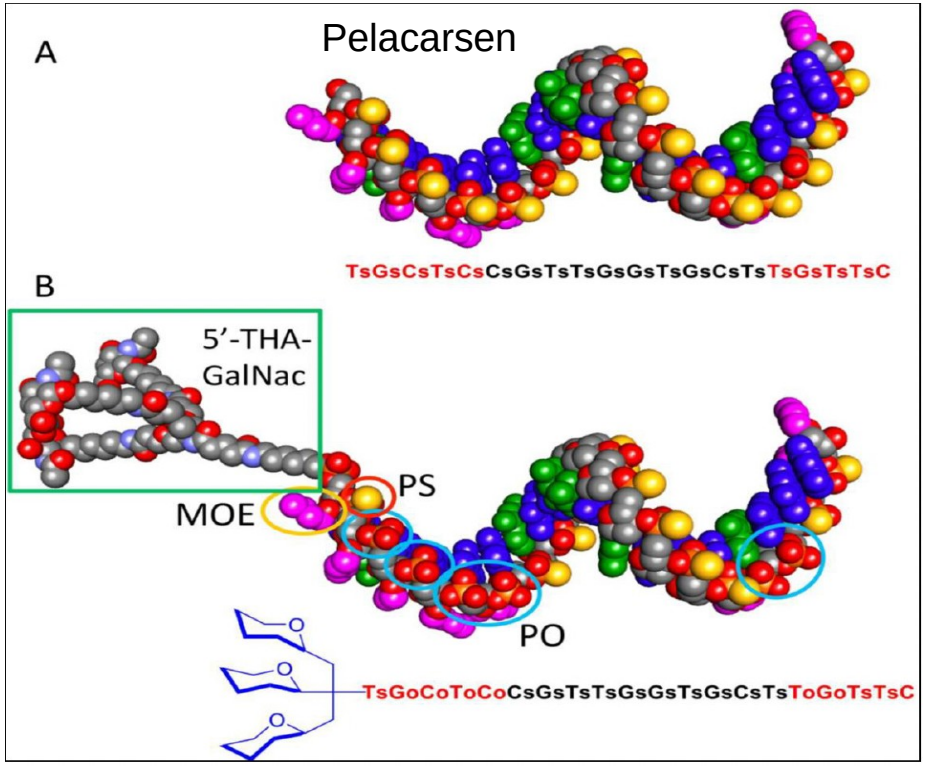
Can we ‘act’ in patients with high Lp(a)?
→ lower LDLc thresholds for therapy





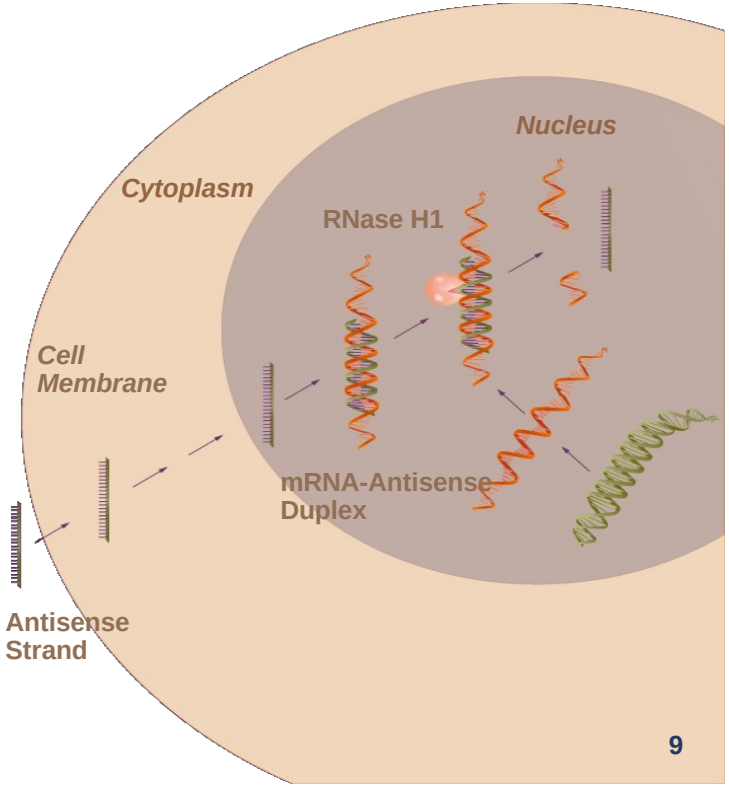
www.lpaclinicalguidance.com

Future: potent Lp(a) reduction by RNA targeting antisense or silencing-RNA



5 methoxyethyl modified ribonucleosides
6 phosphorothioate substitutions
Phosphodiester linkages
triantennary N-acetylgalactosamine complex

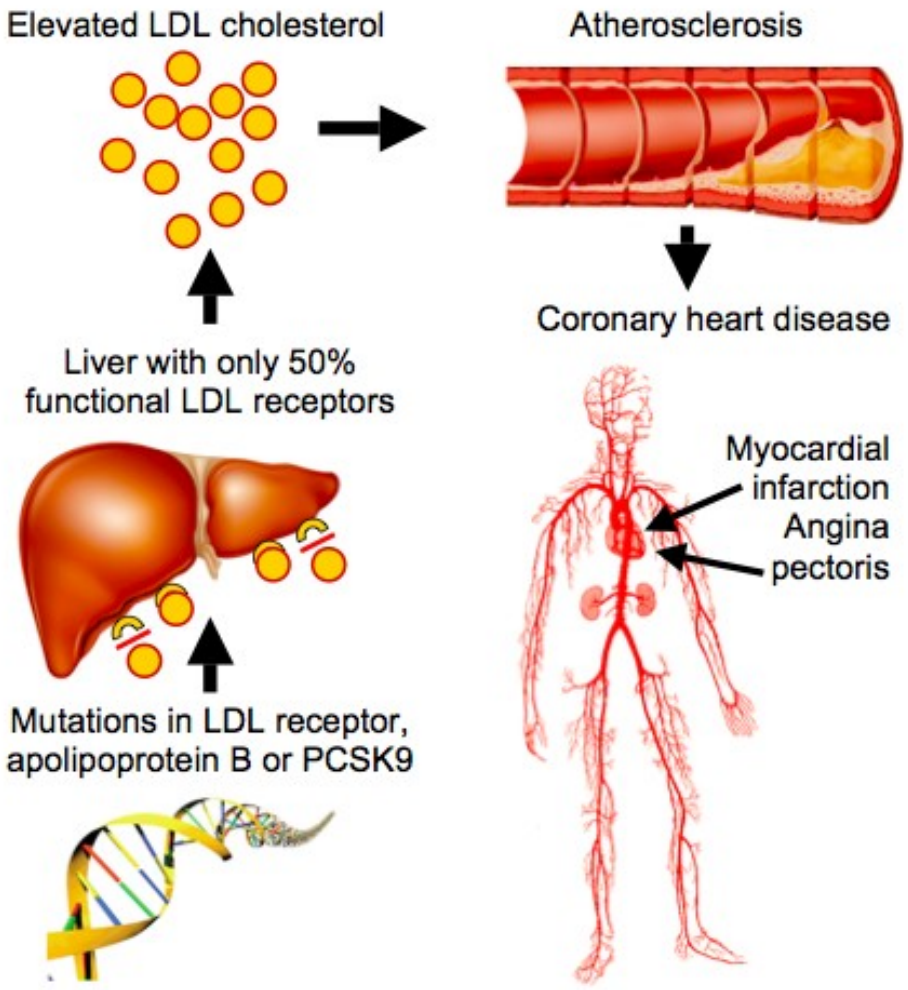
Antisense - RNase H1 Mechanism



Agenda

1. Nieuwe ontwikkelingen in hyperlipidemie - verhoogd Lp(a)
2. **Familiare hypercholesterolemie**
3. Stichting LEEFH

Failure of hepatic LDL clearance



Casus: FH diagnostiek

Mw. A

- 39-jaar
- LDL-C 4.9 mmol/L
- Vader MI 49-jarige leeftijd

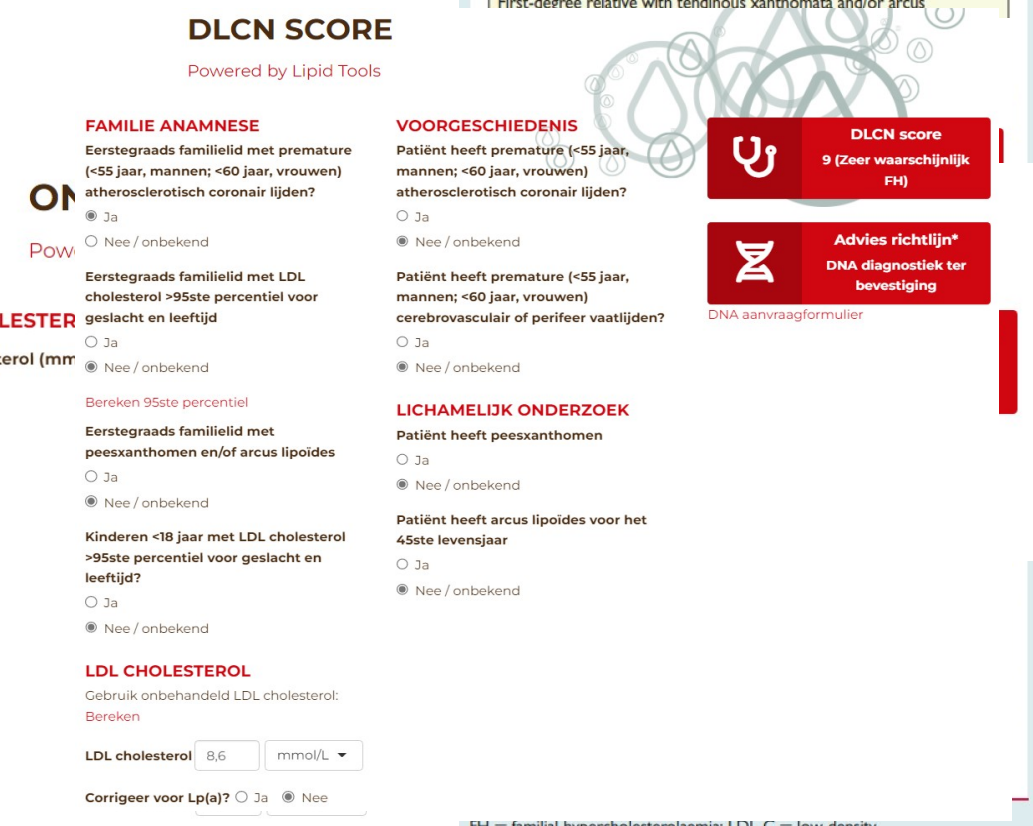
Q2. Wat is de DLCN score bij deze pati

Q3. Wat willen we nog meer weten?

Therapie!
Atorvastatine 1dd 20mg

Table 21 Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for familial hypercholesterolaemia[301]

Criteria	Points
1) Family history	
First-degree relative with known premature (men: <55 years; women: <60 years) coronary or vascular disease, or	
First-degree relative with known LDL-C above the 95th percentile	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus	



FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoproteincholesterol.
[a]Exclusive of each other (i.e. maximum 6 points if both are present)

Familial hypercholesterolemia: diagnosis

Genetic versus phenotypic diagnosis

SIMON BROOME DIAGNOSTIC CRITERIA FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA[1]

Point	Criteria
1	Total cholesterol levels > 290 (4.9 mmol/L) in adults. Total cholesterol levels > 260 (4.0 mmol/L)
2	Tendon xanthomas in the pat degree relative.
3	DNA-based evidence of an L apo B-100, or a PCSK9 mutat
4	Family history of myocardial degree relative or before age
5	Family history of elevated tot adult first or second-degree Family history of elevated tot child, brother, or sister 16 yea

Definite familial hypercholesterolemia = 1+2 or 3
Possible familial hypercholesterolemia = 1+4 or 5

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*. 2004;160:407-420.

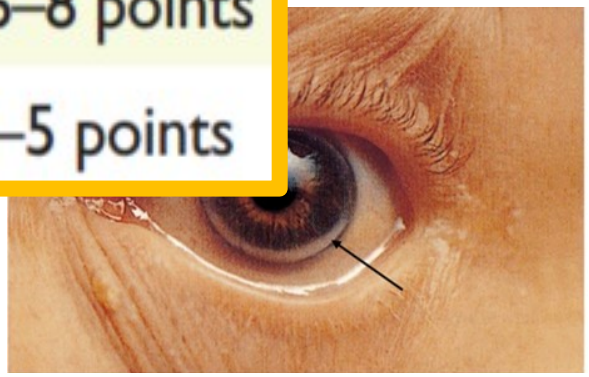
Criteria	Points
1) Family history	
First-degree relative with known premature (men: <55 years; women: <60 years) coronary or vascular disease, or	
First-degree relative with known LDL-C above the 95th percentile	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis, or	
Functional mutation in the LDLR, apoB or PCSK9 gene	8
Choose only one score per group, the highest applicable	
Diagnosis (diagnosis is based on the total number of points obtained)	
A 'definite' FH diagnosis requires >8 points	
A 'probable' FH diagnosis requires 6–8 points	
A 'possible' FH diagnosis requires 3–5 points	

A 'definite' FH diagnosis requires >8 points

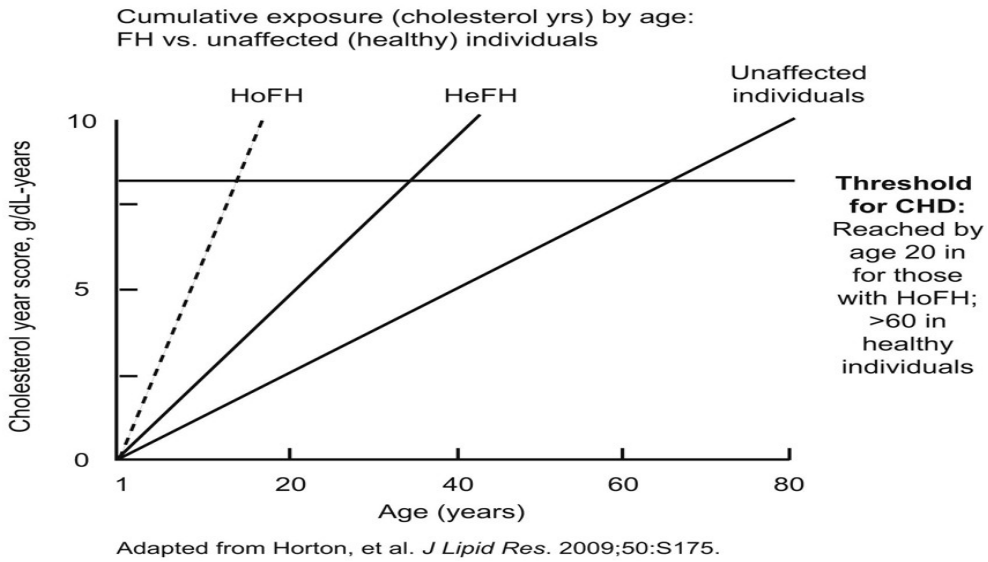
A 'probable' FH diagnosis requires 6–8 points

A 'possible' FH diagnosis requires 3–5 points

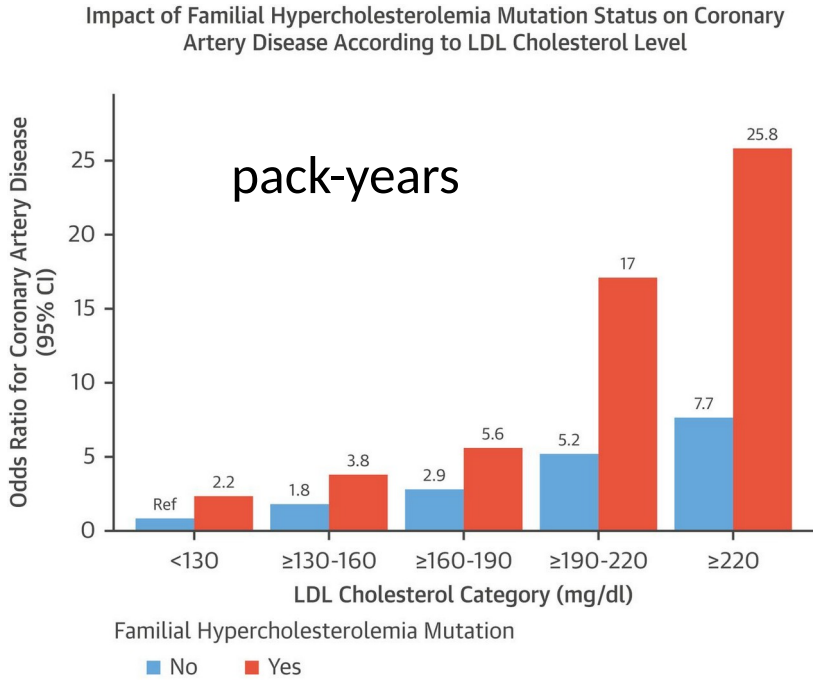




FH: natuurlijk beloop - pakjaren LDL -cholesterol

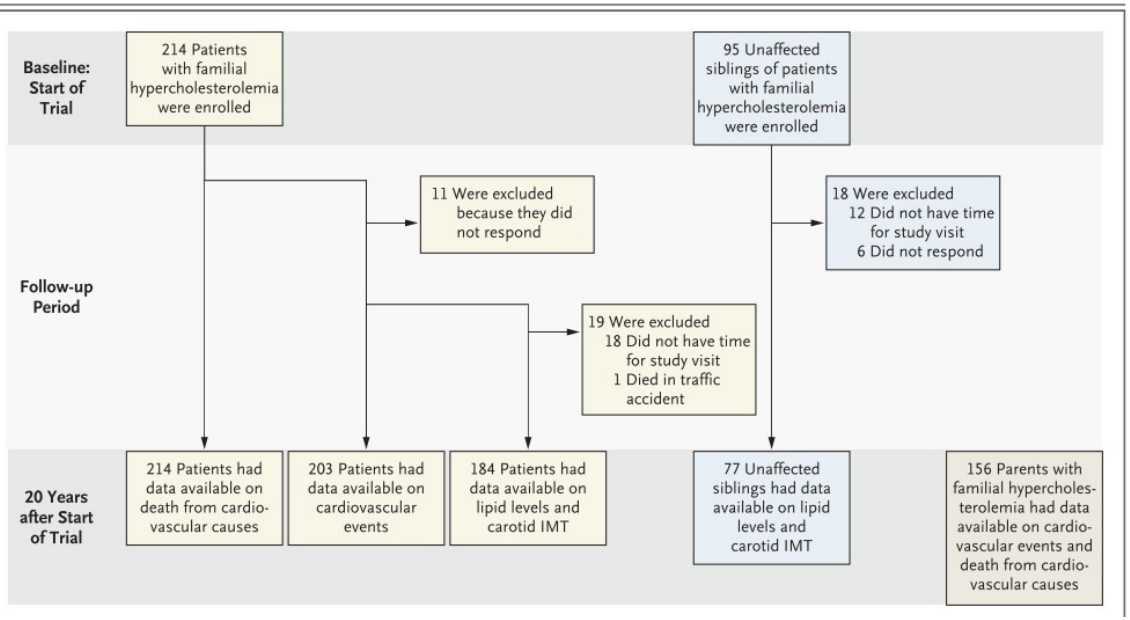


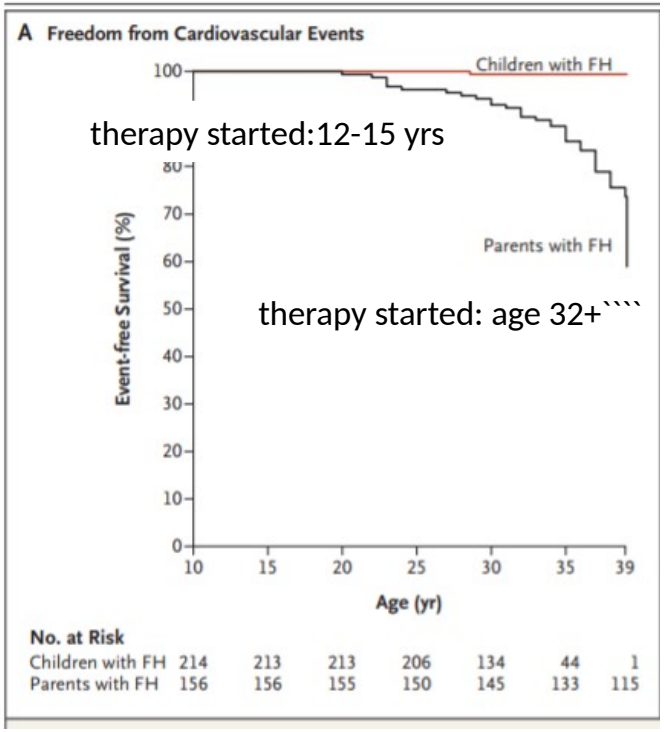
Adapted from Horton, et al. *J Lipid Res*. 2009;50:S175.



Khera et al. J Am Coll Cardiol. (2016)

‘Early’ initiation of therapy
the earlier therapy, the better the outcome



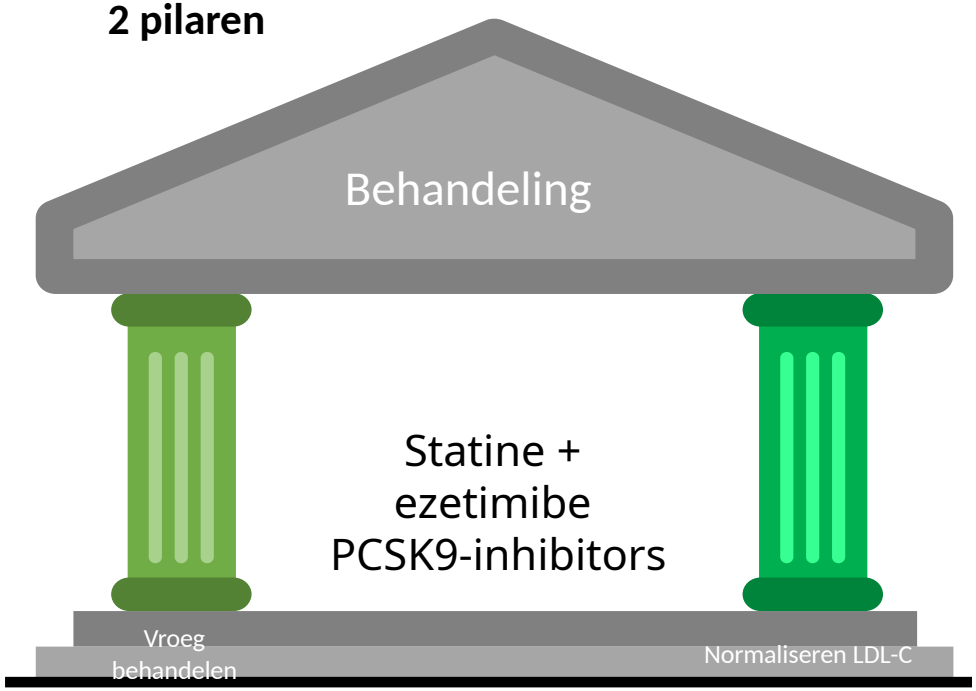


Early start is KEY to succes!

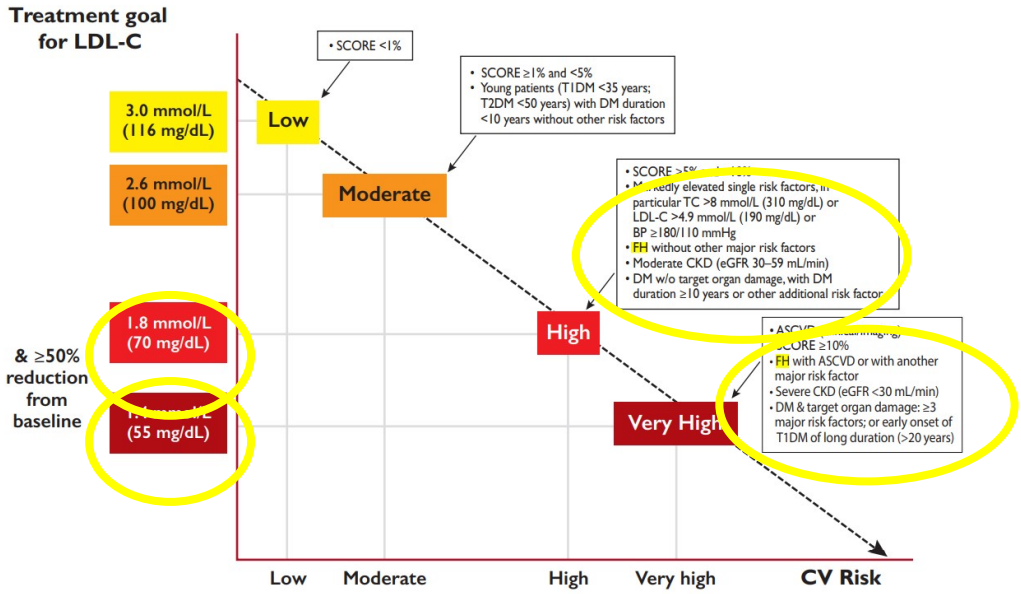
Luirink, Wiegman et al. NEJM (2019)

Behandeling

2 pilaren



ESC/EAS richtlijn



Brandts et al. JACC (2021)

Agenda

1. Nieuwe ontwikkelingen in hyperlipidemie - verhoogd Lp(a)
2. Familiare hypercholesterolemie
3. **Stichting LEEFH**

FH opsporing : een lang track record

- “Waarom” willen we FH patienten opsporen (screenen)?

- “Omdat”, het is de bewezen efficiente methode om hart- & vaatziekten te voorkomen door,

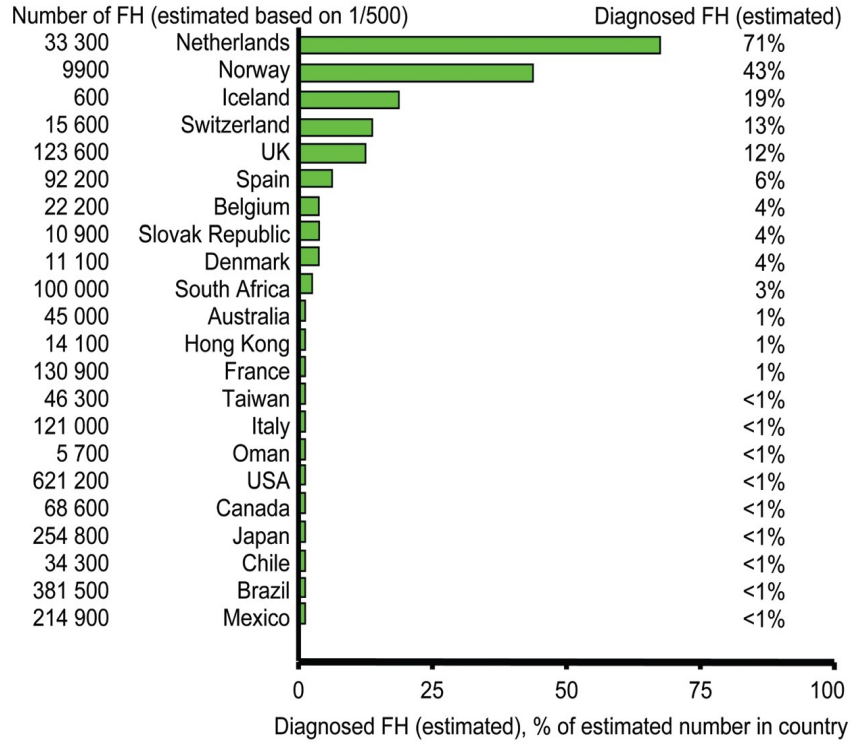
    1) Starten bijtijds (“the earlier the better”)
    2) krachtige Lipid Lowering Therapy (LLT)

- **In Nederland - een lang track record met vroege opsporing van FH**

Bevolkingsonderzoek: 1994 - 2013

- Uitgevoerd door de StOEH.
  - Familie onderzoek
    (opsporing van 30,000 FH patiënten)
  - Genetic field workers





Nordestgaard B e.a. Eur Heart J 2013 34:3478-90

- Gecentraliseerde FH DNA diagnostiek in UMC Amsterdam (AMC)

Vanaf 2014 stichting LEEFH

- **Van StOEH naar stichting LEEFH**
  - Stoppen huisbezoeken door Genetic Field Workers
  - Van budget EUR 2m naar EUR 350k
  - LEEFH werkt met 3 fte (administratie, consulenten en management)

- **Wat bleef behouden?**
  - Centrale database met stambomen
  - DNA diagnostiek kostenvrij voor familieleden (enkel prikkosten)

- **Inmiddels bestaat stichting LEEFH al weer 11 jaar!**

Het LEEFH netwerk – hoe werkt dat?

- Gedeelde ambitie (preventie)
- Centrale diagnostiek in het AMC
- Landelijke database met stambomen FH families (30 jaar)
- LEEFH centra: vrijwillige basis met maatwerk, afspraken en afstemming:
  - Samenwerkingsovereenkomst: wie doet wat in het familieonderzoek?
  - Monitoren en bespreken voortgang per familie
  - Awareness in het ziekenhuis en regio
  - Kennis delen

Laboratorium voor Genoomdiagnostiek
Amsterdam UMC
Universitair Medische Centra

JoJoGenetics
DNA Diagnostiek

LEEFH
LANDELIJK EXPERTISECENTRUM
ERFELIJKHEIDSONDERZOEK
FAMILIAIRE HART- EN VAATZIEKTEN
T 020 697 1014

PASS
SOFTWARE FOR HEALTHCARE

Hartstichting

Harteraad

FH Europe
The European FH Patient Network

nederlandse internisten vereniging

NEDERLANDSE VERENIGING VAN INTERNISTEN VASCULAIRE GENEESKUNDE

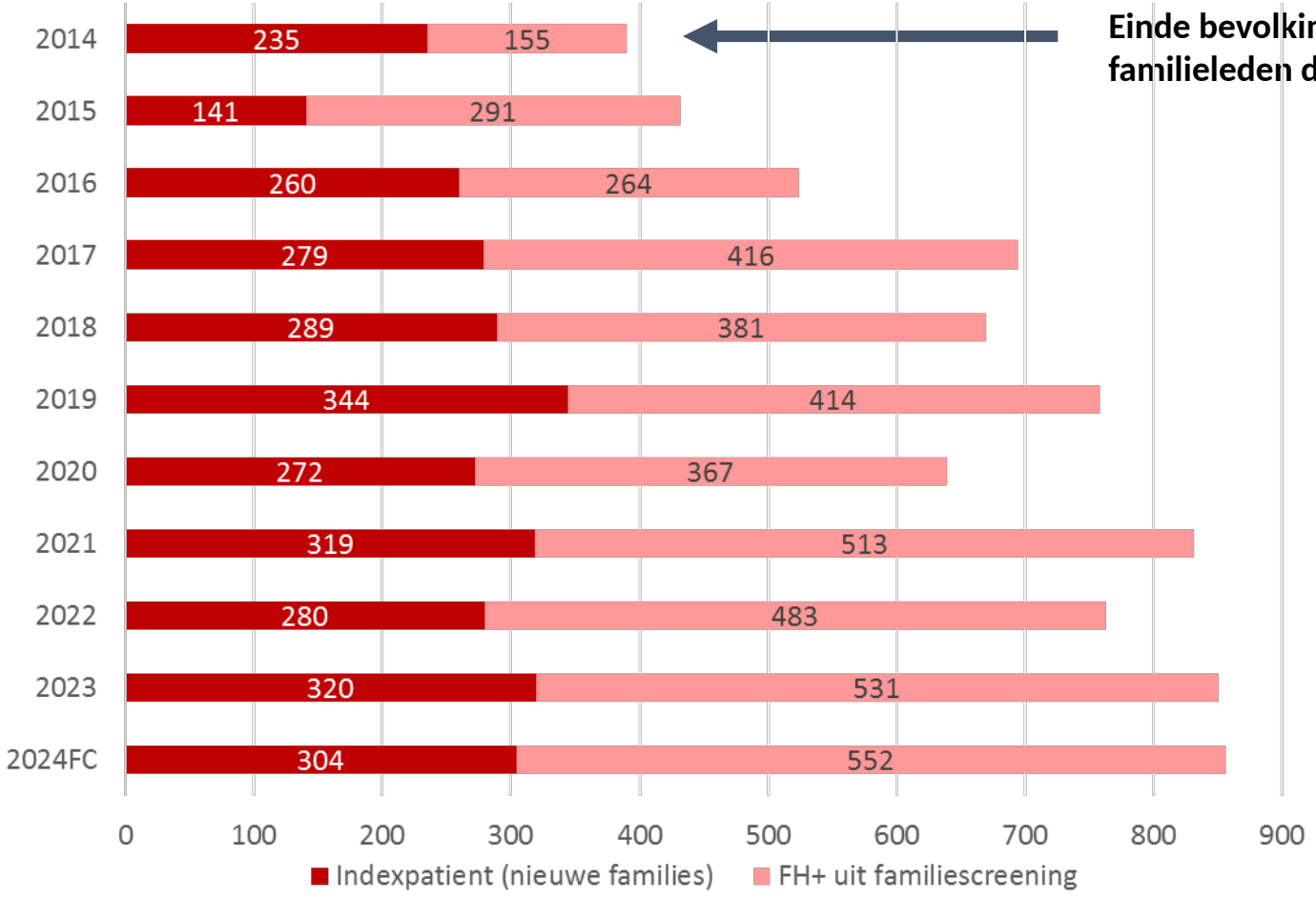
Nederlands Huisartsen Genootschap

NVK Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde



Opsporing FH* - toename familiescreening

In 2024 hoogste # FH opsporingen in geschiedenis LEEFH



Einde bevolkingsonderzoek. Opsporing familieleden daalde met 86 %

Vroege opsporing: 49% van opgespoorde familieleden is 18 jaar of jonger.

N= 856

** 2024 is een prognose, t/m juni 2025 komen uitslagen en toestemming binnen. Bron: database LEEFH, 2025*

Wie zijn de aanvragers bij FH + patiënten?

Aanvragers - DNA tests (in 2024)	FH + Indexen (n=304)	FH + Familieleden (n=552)
Huisartsen	18%	67%
Ziekenhuizen (LEEFH centra)	62%	25%
Ziekenhuizen (overig)	20%	8%

** 2024 is een prognose, t/m juni 2025 komen uitslagen en toestemming binnen. Bron: database LEEFH, 2025*

Genetisch onderzoek bij FH

Verdenking FH → **Index** → **Familie onderzoek (FO)** → **Nazorg & monitoren**

- Thuisarts.nl, keuzekaart, NHG cardiovasculair risic oprofiel.
- Diagnose Tools.

- Aanvraag (huis) arts complexe DNA test (NGS, 29 genen) bij genetische lab. AMC.

- Patient prikt in regio en tekent IC voor LEEFH.

- ~11% FH+ (de index)

- LEEFH: contact met index, Index informeert familie. Optie: volmacht



- DNA testpakketten naar familieleden.
- Familieleden gaan met testpakket langs (huis) arts en priklab.



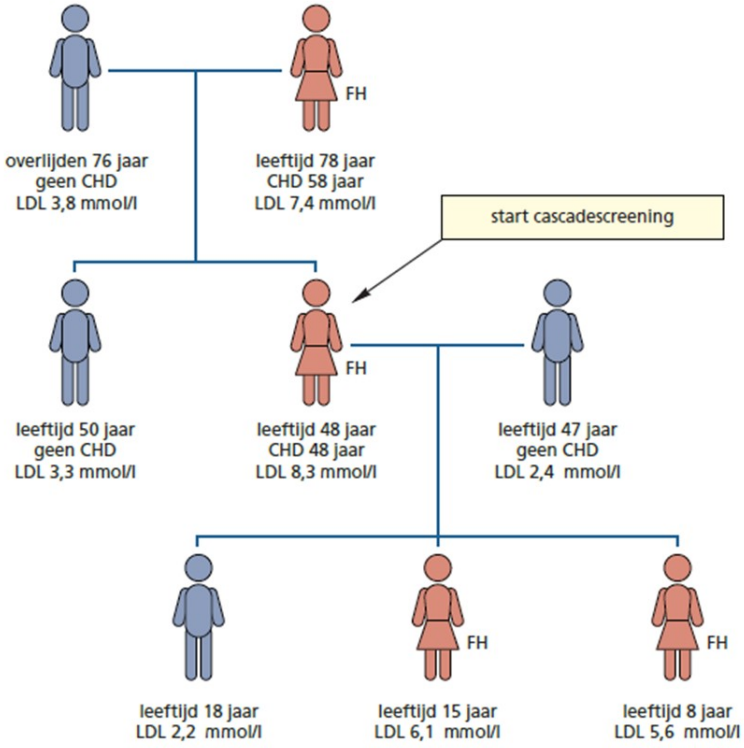
- Contact (telefonisch) met alle FH+ familieleden voor nazorg

- Monitoren voortgang familie onderzoek (ism LEEFH centra)



Familie onderzoek (FH bekend/ index)

- Genetisch onderzoek van 1e graads familieleden (at risk, 50% kans)
- Kosteloos voor familielid (enkel prikkosten), testpakket via LEEFH





Toelichting bij testpakket

LEEFH

INFORMATIE VOOR HUISARTSENPRAKTIJKEN

FAMILIEONDERZOEK FAMILIARE HYPERCHOLESTEROLEMIE (FH)

Erfelijke aanleg	• In de familie van uw patiënt is erfelijke aanleg (een mutatie) voor Familiaire Hypercholesterolemie (FH) vastgesteld. • Eerstegraads familieleden hebben 50% kans de gevonden mutatie te hebben en zijn daarmee zogenaamd 'at risk'. • FH zorgt voor een aanzienlijk hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. FH is goed behandelbaar. • Familieleden kunnen zich laagdrempelig genetisch laten testen op FH. • Uw patiënt heeft hiervoor een testpakket ontvangen van Stichting LEEFH. • **Kinderen** adviseren we tussen de 6 en 8 jaar te laten testen, preventieve behandeling met medicatie is mogelijk vanaf 8 jaar.
Werkwijze	• Aanvraagformulier: - U vult de "gegevens aanvragend arts" in op pagina 1 en indien aanwezig relevante gegevens op pagina 2. - Belangrijk is dat patiënt in ieder geval pagina 4 invult en ondertekent. - Overweeg om direct ook cholesterolwaarden te laten prikken. • Daarna kan patiënt met het ingevulde aanvraagformulier en het testpakket bloed af laten nemen bij een prikpunt in uw regio. • U ontvangt na ongeveer 4 weken de uitslag van het Amsterdam UMC.
Kosten	• Het genetisch onderzoek bij familieleden (bij een bekende familie mutatie) wordt kosteloos uitgevoerd. Bloedprikken en eventuele cholesterolmeting worden gedeclareerd bij de zorgverzekeraar en kunnen gevolgen hebben voor het eigen risico.
Positieve uitslag	• Indien FH wordt vastgesteld, dan adviseren we doorverwijzing naar een ziekenhuis met FH expertise. Stichting LEEFH werkt intensief samen met 30 ziekenhuizen, een overzicht is te vinden op www.leefh.nl.
Hypotheek / verzekering	• Met FH is het mogelijk (onder standaardvoorwaarden en tegen een standaardpremie van de verzekeraar) een verzekering af te sluiten. De gezondheidstoestand van mensen met FH wordt op dezelfde wijze beoordeeld als die van personen zonder FH. Voor meer informatie zie brochure van Verbond van Verzekeraars, te vinden op www.leefh.nl
Stichting LEEFH	• Tot eind 2013 was er een bevolkingsonderzoek voor FH, uitgevoerd door de StOEH (Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie). Sinds 2014 ondersteunt Stichting LEEFH (huis) artsen en familieleden bij het FH familieonderzoek.

FH en kinderen

- Genetische test kan al vanaf 6 – 7 jaar of:

- Via navelstrengprocedure bij geboorte

- Behandeling:
  - Geef kinderen en ouders leefstijladviezen met betrekking tot beweging, gewicht, dieet en roken. Voeding: zie adviezen voedingscentrum.
  - Medicatie: vanaf acht jaar wordt een statinebehandeling overwogen. Streef naar LDL-C < 3,5 mmol/l.

- LEEFH website: filmpjes door en over kinderen met FH

Samenspel huisarts en LEEFH (centra)

- FH: nog niet bekend in familie?.
  - Diagnose / genetisch onderzoek
  - Of contact met 1 van de LEEFH centra of LEEFH

- FH bekend in familie (familieonderzoek)
  - Genetisch onderzoek inzetten m.b.v. aanvraa

in het testpakket.
  - Bloedafname in eigen regio.
  - Test is kosteloos voor familieleden (enkel prikkosten).
  - Uitslag naar huisarts. Bij FH + neemt LEEFH contact op met familielid.