

## VI. Herleitung der Fragestellung

„Make Early Diagnosis and Prevent Early Death“ kurz „MedPed“ ist der Name eines internationalen Projektes zur Identifizierung von Personen mit familiärer Hypercholesterinämie durch Familienscreening. MedPed wurde von der „Cardiovascular Genetics Research Clinic at the University of Utah USA“ unter Leitung von Professor Roger Williams konzipiert und wird von der Weltgesundheitsorganisation unterstützt. Die Lipidambulanz der Charité war von 1994 bis 2003 aktiv an diesem Projekt beteiligt.

Seit die ersten Ergebnisse der langfristig angelegten „Framingham-Study“ in den USA bekannt wurden, hat sich ein allgemein akzeptiertes Konzept zur Erfassung des individuellen kardiovaskulären Risikos in Form von verschiedensten Risikofaktoren wie erhöhtes LDL-Cholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Lipoprotein(a), Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus u.a.m. etabliert. Die Bedeutung dieser Risikostrategie hat sich in vielen epidemiologischen Erhebungen und zahlreichen Interventionsstudien erwiesen. Seit den großen Studien (4S, WOSCOP, CARE, AFCAPS/TexCAPS, HPS) zur Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und ihrer Folgen, u.a. bei Patienten mit Hypercholesterinämie, liegen Daten vor, die das ärztliche Handeln bestimmen sollten [Shepherd, Cobbe, Ford, Isles et al. 1995].

Trotz Consensus-Konferenzen zum Konzept der kardiovaskulären Risikofaktoren und ihrer Bekämpfung in den USA und Europa und klarer Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften ist es bislang nur unzureichend gelungen, diese Erkenntnisse in die tägliche Praxis umzusetzen. Zudem stellen uns Fettstoffwechselstörungen wie die Hyperlipoproteinämie(a) wegen Fehlens geeigneter Therapiestrategien vor neue Probleme.

Genetische Formen der Hypercholesterinämie als primäre Erkrankungen des Fettstoffwechsels gehören zu den häufigsten Erbkrankheiten des Erwachsenen und sind mit einem sehr hohen Risiko einer symptomatischen Koronarerkrankung vor dem 50. Lebensjahr verbunden. Die Atherosklerose als Folgeerkrankung führt nach wie vor die Todesursachenstatistik der westlichen Industrienationen an und verursacht große Ausgaben im Gesundheitswesen. In Deutschland sterben jährlich 480.000 Personen an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, 50% davon an ischämischen Herzerkrankungen.

Unter den Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt noch ärztliche Hilfe erreichen, sind vor allem die jüngeren zwischen 40 und 60 Jahren überdurchschnittlich häufig an einer primären Fettstoffwechselstörung erkrankt, die meistens zuvor nicht identifiziert und infolgedessen auch nicht behandelt worden ist. Dabei ist die Erkennung dieser Gruppe von

Stoffwechselkrankheiten äußerst einfach und im Gegensatz zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes und seiner volkswirtschaftlichen Folgen (z.B. durch Frühinvalidität) nicht kostenintensiv.

Auch die Europäische Atherosklerosegesellschaft weist deshalb in ihren Empfehlungen zur Prävention der koronaren Herzkrankheit ausdrücklich auf die Notwendigkeit hin, genetische Hyperlipidämien frühzeitig zu diagnostizieren und intensiv zu behandeln [Wood, De Backer, Faergeman et al., 1998]. Dies geschieht u.a. aus folgenden Gründen:

1. Lipidstoffwechselstörungen sind Risikofaktoren I. Ordnung für die Entwicklung einer Atherosklerose, das heißt, dass sie allein ohne zusätzliche andere Risikofaktoren zur Atherosklerose führen.

2. In den letzten 25 Jahren ist es gelungen, eine Reihe monogener Erkrankungen des Lipidstoffwechsels zu identifizieren, die ein hohes Risiko einer klinisch relevanten, sehr früh einsetzenden Koronarerkrankung mit sich bringen. Dadurch haben sich weitreichende Möglichkeiten einer einfach umzusetzenden genetischen Diagnostik und Therapie in den betroffenen Familien ergeben, die bislang in der Praxis nur unzureichend genutzt wurde.

Zu diesen genetischen Störungen zählen die familiäre Hypercholesterinämie (FH), das familiär defekte Apolipoprotein B-100 (FDB), die polygene Hypercholesterinämie (PH), die familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL), und die familiär-kombinierte Hyperlipidämie. Die Hyperlipoproteinämie(a) lässt sich ebenfalls einfach diagnostizieren, aber es fehlen bis heute praktikable Therapieoptionen, sodass lediglich ein optimales Management begleitender Risikofaktoren möglich ist, um das individuelle Risiko gering zu halten. Wird eine Hyperlipoproteinämie frühzeitig erkannt und liegt auch eine positive Familienanamnese für eine vorzeitige KHK vor, sollte umgehend ein Bewusstsein für diesen genetischen Risikofaktor geweckt werden. Auf diese Weise können noch nicht von einer arteriosklerotischen Folgeerkrankung betroffene Familienmitglieder, die jedoch den Risikofaktor tragen, präventiv behandelt werden. Die zweite WHO-Konferenz über familiäre Hypercholesterinämien und das MedPed-Projekt stellte fest, dass nur bei 1% bis maximal 50% der Patienten zum Zeitpunkt der Überweisung in das Zentrum die korrekte Diagnose gestellt worden war und dass von diesen betroffenen Patienten nur 3% bis 60% suffizient behandelt waren.

3. Es eröffnet sich die Möglichkeit, in den von genetischen Hyperlipidämien betroffenen Familien nach weiteren Risikofaktoren zu fahnden, besonders gefährdete Personen zu erkennen und an einem solchen gut charakterisierten Kollektiv die Interaktion von Risikofaktoren (genetisch und umweltbedingt) langfristig zu erforschen.

Im Stoffwechsel-Centrum der Charité erfassen wir mit einfachen diagnostischen Mitteln (lipidologische Laboranalytik und Stammbaumanalyse) Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und erstellen ihr kardiovaskuläres Risikoprofil nicht-invasiv. Durch eine verbesserte Therapie soll die Rate des Herzinfarktes und der notwendig werdenden Interventionen gesenkt werden. Diese Patienten, die sich über zuweisende Ärzte oder Kliniken in unserer Ambulanz vorstellen, werden als Indexpatienten bezeichnet. Durch die Untersuchung der Familie eines Indexpatienten können durchschnittlich 3-5 Personen mit deutlich erhöhtem Risiko gefunden werden, da z.B. die familiäre Hypercholesterinämie autosomal dominant vererbt wird und folglich 50% der Familienmitglieder betroffen sind. Die Innovation dieses Vorgehens liegt darin, dass mit einfachen und billigen standardisierten Methoden ein Screening durchgeführt wird, bei dem mit hoher Effizienz Risikopatienten erkannt werden. Dieses gezielte Screening ist dem Populationsscreening deutlich überlegen. Die Familienuntersuchung erfolgt zur Erkennung von betroffenen Familienangehörigen und zur Bestätigung der familiären Form der Erkrankung. Nach der abschließenden Diagnose wird für die Patienten und betroffenen Familienangehörigen eine individuelle Therapieempfehlung mit den überweisenden Ärzten abgestimmt. In einem Computerprogramm werden die Daten erfasst und regelmäßig ausgewertet.

Die Herausforderung besteht darin, zukünftig eine gezielte Risikostratifizierung für die KHK als primärpräventive Maßnahme zu etablieren, um die Kosten-Effektivität von Therapiestandards zu optimieren und die Betroffenen über ihr Risiko aufzuklären. Darüber hinaus sind Untersuchungen notwendig, weitere Folgeerkrankungen der Atherosklerose (zerebrovaskuläre Krankheit, pAVK) in die Analysen miteinzubeziehen.

Dieses Projekt eröffnet erstmals die Möglichkeit, langfristig die von der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft empfohlene Individualstrategie zur Reduktion von Mortalität und Morbidität zu realisieren und so durch definierte klinische Untersuchungen Hochrisikopatienten zu identifizieren und einem individuellen Behandlungskonzept zuzuführen.