

## **X. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit beantwortet die Frage, ob und wenn ja in welchem Ausmaß ein Familienscreening eine präventive Bedeutung für die Praxis der Gesundheitsförderung hat. Und daran anschließend: Inwieweit unterscheidet sich das Verhalten von Personen mit einem in der Allgemeinbevölkerung weitgehend bekannten behandelbaren Risikofaktor (Hypercholesterinämie) von denen mit einem seit kurzem bekannten Risikofaktor (Hyperlipoproteinämie(a)) für den bisher keine etablierte Therapie zur Verfügung steht? Darüber hinaus vergleicht und charakterisiert die Arbeit die Klientel des Stoffwechsel-Centrums der Charité hinsichtlich der Risikofaktoren Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a).

Auch heute werden Störungen im Lipidstoffwechsel häufig erst bei Auftreten von sogenannten Endpunkten (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) diagnostiziert. Es gibt viele Belege dafür, dass Änderungen der Lebensweise und eine medikamentöse lipidsenkende Therapie das KHK-Risiko deutlich senken. Gerade die Beachtung der Lipidstoffwechselstörungen ermöglicht die Primärprävention und kann kardiovaskuläre Ereignisse verhindern oder hinauszögern. Um die Erfolgsaussichten von Präventivprogrammen zu erhöhen, müssen Risikofaktoren erkannt, dem Betroffenen vermittelt und Lösungen, wie zum Beispiel Lebensstiländerung und adäquate Behandlung der Risikofaktoren, aufgezeigt werden. Während der Themenkomplex „Cholesterin“ einerseits durch die Medien und im ärztlichen Bereich durch die hervorragende Studienlage auch in der Allgemeinbevölkerung zunehmend ins Bewusstsein rückt, ist das Lipoprotein(a) als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-erkrankungen noch weitgehend unbekannt.

### *Setting und Design*

Die Datenerhebung erfolgte im Stoffwechsel-Centrum der Charité am Campus Virchow-Klinikum in Berlin. Zur Auswertung gelangten die im Rahmen der Ambulanz EDV-gestützt ermittelten Datensätze von Indexpatienten (Ambulanzpatienten) und deren Angehörigen I. und II. Grades im Zeitraum Januar 1999 bis April 2001.

Die Untersuchungsergebnisse sollen unter folgenden Gesichtspunkten diskutiert werden

- Welche Rolle spielen die Risikofaktoren Cholesterin und Lipoprotein(a) bei Patienten des Stoffwechsel-Centrums der Charité und ihren Familien?
- Halten die Daten einer methodenkritischen Auseinandersetzung stand?
- Rechtfertigen die Ergebnisse der vorgestellten Untersuchung ein Familienscreening und steht das Verfahren in einem vertretbaren Verhältnis zum Aufwand?
- Stellt die vorliegende Untersuchung einen sinnvollen Ansatz für präventive Maßnahmen bei Personen mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) dar?

## **X.1 Welche Rolle spielen die Risikofaktoren Cholesterin und Lipoprotein(a) bei Patienten des Stoffwechsel-Centrums der Charité und ihren Familien?**

Von den 528 untersuchten Patienten in der Lipidambulanz wiesen 117 Patienten (22,2%) eine isolierte Hypercholesterinämie auf. Eine isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung (Lp(a)>30 mg/dl) fand sich bei 28 Patienten (5,3%) und die Kombination beider Störungen zeigte sich bei 153 Patienten (29%). Erhöhte Lipoprotein(a)-Plasmaspiegel in Verbindung mit einer kombinierten Hyperlipoproteinämie lagen bei 51 Patienten (9,7%) und in Verbindung mit erhöhten Triglyzeridspiegeln bei 53 Patienten (10%) vor. Die Prävalenz einer isolierten oder begleitenden Hyperlipoproteinämie(a) bei allen Hauptdiagnosegruppen betrug demnach 55,7%, d.h. dass bei mehr als jedem zweiten mit dieser Fettstoffwechselstörung gerechnet werden muss. Diese hohe Prävalenz des Lp(a) ist durch die Selektion, der in der Lipidambulanz vorgestellten Patienten zu erklären und ist wesentlich höher als in der Normalbevölkerung. Damit spielen die Hyperlipoproteinämie(a) und die Hypercholesterinämie eine dominierende Rolle im Untersuchungskollektiv. Da Lp(a) seine deletären Wirkungen insbesondere in Verbindung mit erhöhten LDL-Cholesterinspiegeln [Cantin, Gagnon, Moorjani et al., 1998], bzw. bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren [von Eckardstein, Schulte, Cullen et al., 2001] auszuüben scheint, unterliegen diese Patienten einem besonders hohen Risiko. Immerhin fast 1/3 der Indexpatienten wies eine Kombination aus Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) auf. Dies ist ein hoher Prozentsatz, der besonders von einer lipidsenkenden / LDL-senkenden Therapie profitieren müsste. Erstes Ziel ist die Reduktion des LDL-Cholesterins durch lebensstilmodifizierende Maßnahmen. Reicht dies nicht aus, so wird in der Regel eine medikamentöse Therapie initiiert, wobei auch die Behandlung von Patienten mit isolierter, Hyperlipoproteinämie(a) ohne begleitend erhöhte LDL-Spiegel gerechtfertigt erscheint, sofern die LDL-Spiegel >130 mg/dl liegen. Eine wissenschaftliche Untersuchung beschreibt einen senkenden Effekt der Statintherapie auf Lipoprotein(a) bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie [Wissen, Smilde, Trip et al., 2003]. Dieses Ergebnis widerspricht jedoch früheren Untersuchungen, die keinen signifikanten Effekt der Statine auf Lp(a) nachweisen konnten [Thiery, Armstrong, Schleef et al., 1988] und untersuchte keine Mortalitätsaspekte.

Indexpatienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) und KHK zeigten in meiner Untersuchung vergleichbar hohe Lp(a)-Serumspiegel wie Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) ohne KHK. Die Altersverteilung war ebenfalls vergleichbar. Augenscheinlich ist nicht die Höhe der Lp(a)-Serumkonzentrationen allein verantwortlich für

die Gefährdung, sondern weitere entscheidende Faktoren treten hinzu, wie z.B. der Apo(a)-Genotyp [Kronenberg, Kronenberg, Kiechl et al., 1999].

Bei den begleitenden Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Nikotin und Übergewicht) unterscheidet sich das Lp(a)-Kollektiv nicht von Patienten mit einer Hypercholesterinämie. Ähnliches trifft für den Apo E-Genotyp zu. Patienten mit Hypercholesterinämie und Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) weisen für das Apo E 3 Allel eine Allelfrequenz von  $> 0.79$  auf. Das Apo E 4 Allel kommt im untersuchten Kollektiv bei Patienten mit Hypercholesterinämie häufiger vor als bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a)- ein nachvollziehbarer Unterschied, da dieses Allel zwar nicht den Lipoprotein(a) Spiegel, wohl aber die LDL-Inkorporation am LDL-Rezeptor negativ beeinflusst und für eine LDL-Cholesterinerhöhung mitverantwortlich sein kann.

Eine KHK findet sich in 16,2% der Fälle bei Hypercholesterinämie, in 28,6% bei isolierter Hyperlipoproteinämie(a) und bei der Kombination beider Störungen in 24,8% der Fälle. Dieses Ergebnis spiegelt die Tatsache wider, dass in der Ambulanz ein Schwerpunkt auf der Behandlung von Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) liegt und niedergelassene Ärzte insbesondere Hochrisikopatienten in der Lipidambulanz vorstellen. Auf der anderen Seite signalisieren diese Zahlen auch den Bedarf an spezieller Beratung für Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a). Die Bedeutung als Risikofaktor zeigt sich im Prozentsatz an Betroffenen mit KHK, der sogar noch über dem von Patienten mit Hypercholesterinämie liegt.

Patienten mit Hypercholesterinämie wiesen geschlechts- und altersunabhängig durchschnittliche LDL-Cholesterinwerte von 200 mg/dl auf, wenn ambulant noch keine medikamentöse lipidsenkende Therapie eingeleitet wurde. Dies impliziert einen hohen Anteil an Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Da in der Ambulanz kein generelles Mutationsscreening erfolgt, können zur tatsächlichen Prävalenz keine Aussagen getroffen werden.

Vorbehandlung: Insgesamt wurden 85% der KHK-Patienten lipidsenkend vorbehandelt. Negativ formuliert bedeutet dies jedoch auch eine Nichtbehandlung in 15% der Fälle trotz gegebener Indikation. U. a. die 4-S-Studie [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994] und die CARE-Studie [Sacks, Pfeiffer, Moye et al., 1996] haben gezeigt, dass bei den bereits an koronarer Herzkrankheit Erkrankten durch Medikation mit Statinen circa jedes dritte Ereignis verhindert werden kann. Obwohl die Gabe von Lipidsenkern - insbesondere den Statinen - akzeptiert und effektiv ist, erhält ambulant noch immer ein großer Teil der betroffenen Risikogruppe keine ausreichende sekundärpräventive Behandlung. Dies konnte

auch in anderen Untersuchungen gezeigt werden [März, Wollschläger, Klein et al., 1999]. Die international empfohlenen LDL-Cholesterinwerte erreichten in dieser Untersuchung sogar nur 4% aller Patienten. 87% aller KHK-Patienten waren unterversorgt. Wenn man davon ausgeht, dass in eine Spezialambulanz überwiegend Patienten überwiesen werden, deren Einstellung dem niedergelassenen Arzt Probleme bereitet, wird der im Vergleich höhere Anteil an vorbehandelten Patienten verständlich. Unklar ist, wieviele der nicht behandelten Personen aus anderen Gründen einer Behandlung nicht zugänglich waren (Compliance, Kontraindikationen u.a.m).

Patienten mit Hypercholesterinämie und Vorliegen einer KHK waren in 90% der Fälle medikamentös-lipidsenkend vorbehandelt. Statin-Behandlungen dominierten mit 84%.

In der Gruppe der an einer KHK leidenden Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) erhielten 62,5% (5 von 8) eine Statin-Therapie bereits über den zuweisenden Arzt. Andere lipidsenkende Substanzen kamen nicht zur Anwendung. Diese Tatsache ist insofern von Bedeutung, als Lp(a) in den Behandlungsrichtlinien bis heute kaum aufgeführt ist und eine formal ableitbare richtlinienkonforme Behandlungsindikation sich auf ein LDL >130 mg/dl bezieht. Wenn man die durchschnittlichen LDL-Konzentrationen in diesem Kollektiv betrachtet (jeweils < 90 mg/dl), dann haben sowohl die Patienten mit als auch ohne Therapie die empfohlenen Zielwerte erreicht.

Wenn man davon ausgeht, dass > 80% der KHK-Patienten nicht ausreichend behandelt werden, müssen die Ergebnisse vielleicht auf die kleine Gruppengröße zurückgeführt werden. Heutzutage könnten die Ergebnisse der Heart Protection Study [Heart Protection Study Collaborative Group, 2002] eine Antwort liefern, die eine Risikoreduktion unabhängig vom LDL-Ausgangswert bei einem breiten Patientenkollektiv beschrieben. Die Studie erschien jedoch erst nach Abschluss der Datenerhebung. Aber auch die Ergebnisse der AFCAPS-Studie [Downs, Clearfield, Weis et al., 1998] konnten eindrücklich aufzeigen, dass kein erhöhtes LDL-Cholesterin vorliegen muss, um eine Mortalitätsreduktion mit Statinen zu erreichen. Letztlich fehlen Endpunktstudien bei Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a), um evidence-based Aussagen treffen, und Versorgungsstudien, um Behandlungsprävalenzen in der Allgemeinbevölkerung abschätzen zu können. Diese werden jedoch aus finanziellen Gründen kaum initiiert werden.

Eine KHK ließ sich darüber hinaus natürlich auch bei anderen Hauptdiagnosen finden: Bei isolierter kombinierter Hyperlipoproteinämie waren 9 von 101 (8,9%), bei isolierter Hypertriglyceridämie 8 von 53 (13,2%) von einer KHK betroffen. Bei Hyperlipoproteinämie(a) und kombinierter Hyperlipoproteinämie waren 9 von 52 (17,3%),

und bei Hyperlipoproteinämie(a) und Hypertriglyzeridämie 5 von 24 (21,7%) Patienten betroffen.

Primärpräventiv erhielt jeder zweite Patient mit Hypercholesterinämie ein lipidsenkendes Medikament, wobei Statine in mehr als 90% der Fälle dominierten. In der Gruppe der Patienten mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) war kein Patient primärpräventiv lipidsenkend vorbehandelt, sondern hier erfolgten die Zuweisungen zur Klärung der Behandlungsindikation.

Insgesamt kann zukünftig mit einer erhöhten Rate an lipidsenkenden Behandlungen gerechnet werden. Dies liegt an den preiswerteren Nachahmer-Präparaten (Generika) in der Gruppe der Statine, die seit 2003 auf den Markt drängen. Das ein hoher Prozentsatz von Patienten in dieser Untersuchung nicht adäquat lipidsenkend therapiert wurde, könnte auch gesundheitspolitische Gründe haben. Budget-Zwänge haben leider einen größeren Einfluss auf das Verordnungsverhalten als klinische Untersuchungen: Die Untersuchungen des Instituts für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie zeigt dass der vermehrte Einsatz der innovativen Medikamente auch aus der Sicht der Sozialversicherungen zu deutlichen Kostensenkungen führen kann [Lauterbach, 1998]. Wären alle Infarktpatienten 1996 in der Folge mit Statinen behandelt worden, hätte dies zu Kostensenkungen von fast 1,5 Milliarden DM in einem Zeitraum von 5 Jahren geführt.

In der Lipidambulanz der Charité stellt sich ein hoher Prozentsatz an Patienten mit Hypercholesterinämie und/oder Hyperlipoproteinämie(a) vor; letztere überwiegend kombiniert mit anderen Dyslipoproteinämien, teilweise auch isoliert. Die Behandlungsprävalenz liegt höher als die in der Literatur zu findenden Behandlungsprävalenzen im ambulanten Sektor, was mit den besonderen Bedingungen einer Spezialambulanz erklärt werden kann. Ein nicht zu vernachlässigender Teil von Patienten war trotzdem nicht medikamentös lipidsenkend therapiert. Dies betrifft auch Patienten mit KHK. Als wesentliche Ursache der bestehenden Unterversorgung ist u.a. das Arzneimittelbudget anzusehen, denn klare und international akzeptierte Leitlinien zur Behandlungsindikation existieren seit langem.

Eine effiziente Arzneimittelversorgung erfolgt vor allem über den weiterbehandelnden Arzt. Nur er hat alle notwendigen Informationen, um individuell zu entscheiden, welche Therapie in welcher Situation für welchen Patienten am sinnvollsten ist. Es ist zu fordern, dass dies für präventive Therapien in Bezug auf kardiovaskuläre Krankheiten in Zukunft berücksichtigt wird.

## **X.2 Halten die Daten einer methodenkritischen Auseinandersetzung stand?**

Verschiedene Aspekte der Untersuchungsdurchführung und Datenerhebung beeinflussen die Interpretation und bedürfen deshalb einer besonderen Berücksichtigung.

1. Die klinische Diagnose einer Fettstoffwechselstörung (z.B. Hypercholesterinämie) durch Lipoproteinanalytik spielt im klinischen Alltag bei der individuellen Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eine untergeordnete Rolle. Lipoproteine unterliegen einem starken Einfluss externer Faktoren (Ernährung, Bewegung etc.). Hauptdiagnosen können sich hierdurch ändern, z.B. kann im Verlauf aus einer kombinierten Hyperlipoproteinämie eine Hypercholesterinämie werden. Bei Indexpatienten und Angehörigen finden jedoch aus mehreren Gründen Lipiddiagnosen Verwendung: Zum einen wird Patienten verdeutlicht, dass ein Faktor existiert, der ihr individuelles Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen erhöht. Zum anderen ist es wichtig dem „Problem“ auch einen „Namen“ zu geben, auch wenn dieser sich in der Zeitachse ändern kann. In erster Linie dient das Projekt dazu, die betroffenen Personen für ein mögliches Problem zu sensibilisieren, damit diese im Verbund mit Haus- und Fachärzten einen Lösungsweg finden und Kontrolluntersuchungen durchgeführt bzw. eine Therapie eingeleitet werden kann.
2. Problem der Referenzwerte: Referenzwerte in der Lipiddiagnostik sind im therapeutischen Entscheidungsprozess nur orientierend hilfreich und müssen individuell je nach Risikokategorie festgelegt werden. In den überarbeiteten NCEP-Guidelines [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001] z.B. wird das LDL-Cholesterin nicht mehr als Risikofaktor bezeichnet, sondern definierte LDL-Serumspiegel werden je nach Risikoprofil als Zielwert benutzt. Ähnliche Anstrengungen werden für HDL-Cholesterin und Triglyzeride unternommen, wobei die Datenlage hier viel weniger klar ist als beim LDL-Cholesterin [Miller, Cosgrove, Havas, 2002; Bersot, Pepin, Mahley, 2003]. Auch in den revidierten Europäischen Leitlinien wird dies Vorgehen mit strengeren Kriterien mittlerweile favorisiert [De Backer, Ambrosioni, Borch-Johnsen et. al, 2003]

In unserer Lipidambulanz werden die zur Verfügung stehenden anamnestischen Daten für eine Zielwertfestlegung des LDL-Cholesterin verwendet. Gleichzeitig wird den Betroffenen mitgeteilt, welche weiteren Faktoren das individuelle kardiovaskuläre Risiko beeinflussen und welcher Risikokategorie sie zuzuordnen sind. Eine exakte

Bestimmung war nicht in allen Fällen möglich, da die anamnestischen Daten nicht immer vollständig waren (z.B. hinsichtlich der vorhandenen Risikofaktoren).

3. Zielwertfestlegung: Bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) ohne KHK wurde ein LDL-C-Zielwert von  $< 130$  mg/dl festgelegt. Eine entsprechende Zielwertfestlegung findet sich nicht den NCEP-Guidelines oder den Europäischen Richtlinien, die sonst als Grundlage für die Auswertung genommen wurden. Denn die Diskussion über das Risiko einer Hyperlipoproteinämie(a) und deren Positionierung in internationalen Richtlinien wird z.Zt. noch kontrovers geführt. Neuere Untersuchungen belegen nicht nur die Rolle der Hyperlipoproteinämie(a) als Risikofaktor für die KHK [Kronenberg, Kronenberg, Kiechl et al., 1999] sondern auch ihre Wertigkeit, die mit der von erhöhten LDL-C-Werten vergleichbar ist [Cremer, Nagel, Mann et al., 1997]. Als gesichert kann gelten, dass insbesondere das Zusammenspiel dieser Fettstoffwechselstörung mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten zu einem erheblichen Atheroskleroserisiko führt [Cantin, Gagnon, Moorjani et al., 1998; Cremer, Nagel, Mann et al., 1997]. Das spiegelt sich jedoch nicht ausreichend in den Richtlinien wider.
4. Diagnosestellung: Bei der Diagnosestellung wurden bereits ambulant eingeleitete medikamentös-lipidsenkende Therapien berücksichtigt. Z. B. wurde bei einer bereits durch den Hausarzt initiierten Therapie mit einem Statin die dosisabhängige Wirkung geschätzt und der Einfluss auf das Lipidprofil mit in der Hauptdiagnose berücksichtigt. Dies führt in einigen Fällen zu Unschärfen, die sich nicht vollständig vermeiden lassen. Darüber hinaus muss davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Anzahl von Patienten bereits eine Ernährungsumstellung eingeleitet hatte. Es ist theoretisch denkbar, dass eine in der Vergangenheit diagnostizierte kombinierte Hyperlipoproteinämie bei Erstvorstellung in unserer Ambulanz als Hypercholesterinämie imponiert hat. Wie bereits ausgeführt, lässt sich häufig schon allein durch Lebensstileinflüsse eine Veränderung des Phänotyps bei Fettstoffwechselstörungen beobachten, so dass erst durch wiederholte Untersuchungen die dominante Störung sichtbar wird. Ein Einfluss auf die Primärfragestellung ist jedoch wenig wahrscheinlich, da die Erhöhung von Lipoprotein(a) weitgehend frei von Störeinflüssen ist und Patienten mit Hypercholesterinämie allein durch den Begriff für das Problem sensibilisiert sind.
5. Laboranalysen: Die Angehörige, die bereit waren eine Lipidanalyse durchführen zu lassen, sandten uns Blutproben (EDTA- und Plasmaröhrchen) zu. Im Zentrallabor des



Virchow-Klinikums erfolgte daraufhin eine Analyse der Lipidparameter [s. Kapitel VIII], deren Ergebnis den jeweiligen Personen schriftlich mitgeteilt wurde. Kontrolluntersuchungen im Verlauf wurden jedoch ausschließlich durch den Hausarzt veranlasst und die Laboranalysen in externen Labors durchgeführt. Die statistischen Auswertungen bezüglich einer Veränderung des Lipidprofils müssen entsprechend vorsichtig gewertet werden. Eine signifikante Veränderung wurde deshalb erst angenommen, wenn eine mindestens 10%ige Abweichung zum Initialergebnis feststellbar war. Veränderungsangaben beziehen sich ausschließlich auf die bei Erstkontakt ermittelten Diagnosen.

6. Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention ist bei den Angehörigen aufgrund rein anamnestischer Daten nicht möglich. Das gleiche gilt für die Risikostratifizierung, die bei einigen Angehörigen nicht ausreichend exakt erfolgen kann. Obwohl sie bei einem Großteil eine ausreichend sichere Einschätzung erlaubt. Das Problem der Zuordnung spielt auch in der täglichen Praxis bei der Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen eine Rolle, so dass man dazu übergeht, eine Risikostratifizierung anhand von Scores (z.B. Procam) [Assmann, Cullen & Schulte, 2002], [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001] vorzunehmen. Zukünftig ist es wünschenswert, Patienten anhand einer definierten Risikostratifizierung genauere statistische Aussagen zum individuellen Risiko mitzuteilen. Dafür ist jedoch eine Überarbeitung sowohl der Formulare als auch der Standardbriefe notwendig. Im Rahmen der Datenauswertung spielen diese Faktoren keine bedeutende Rolle, da der Fokus auf einem Vergleich verschiedener Patientenpopulationen liegt, die unter den gleichen Bedingungen untersucht worden sind.
7. Kontrollbriefe: Den Kontrollbriefen wurden unfrankierte Rückumschläge mit dem Aufdruck „Porto zahlt Empfänger“ beigelegt. Durch diese Methode kann nicht sicher verhindert werden, dass wegen einer fehlenden Frankierung Angehörige aus finanziellen Gründen Abstand von einer Versendung genommen haben. Eine Verzerrung ist hierdurch nicht auszuschließen, spielt jedoch in Bezug auf die Primärfrage eine untergeordnete Rolle spielen.

### **X.3 Rechtfertigen die Ergebnisse der vorgestellten Untersuchung ein Familienscreening und steht das Verfahren in einem vertretbaren Verhältnis zum Aufwand?**

Die Folgen der Atherosklerose führen nach wie vor die Krankheits- und Todesursachenstatistiken in den westlichen Industrienationen an. Am ehesten können sie kontrolliert und beherrscht werden, wenn die auslösenden Ursachen frühzeitig erkannt und gebessert bzw. behandelt werden. Die Fettstoffwechselstörungen gelten neben u.a. Rauchen, Diabetes mellitus und Hypertonus. als Risikofaktoren 1. Ordnung [Kannel, 1983]. Bei der Initiierung der Studie stand der Präventionsgedanke im Vordergrund. Werden Patienten mit Fettstoffwechselstörungen identifiziert, so ist neben einer ausführlichen Stammbaumanalyse, eine Untersuchung des Lipidprofils möglichst aller Familienangehörigen empfehlenswert, wie sie in der vorliegenden Untersuchung in Anlehnung an das MedPed-Projekt (Make Early Diagnosis and Prevent Early Death) durchgeführt wurde. Das Ziel dieses von der WHO geförderten Projektes ist die frühzeitige Erkennung und präventive Behandlung von Familienangehörigen, die zwar vielleicht noch keine Atherosklerose entwickelt haben, aber von einer familiären Hypercholesterinämie betroffen sind. Durch das Screening werden Anlage- und Krankheitsträger identifiziert um bei Bedarf einer adäquaten Therapie zugeführt zu werden. Die Therapieoptionen der Fettstoffwechselstörungen sind sehr gut etabliert. Diese umfassen Lebensstiländerung, Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität, Nikotinverzicht und die medikamentöse lipidsenkenden Therapie, deren Wirksamkeit überwiegend durch große randomisierte Studien belegt werden konnte [Tyroler, 1987; Rimm, Giovannucci, Willet et al., 1991; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994; Sacks, Pfeiffer, Moyer et al., 1996; Berg, Halle, Franz et al., 1997]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit erhöhten Cholesterinspiegeln aber auch für Patienten, die ein erhöhtes Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Eine Ausnahme bilden Personen mit Hyperlipoproteinämie(a). Hier steht bisher keine etablierte Therapieoption zur Verfügung [Thomas & Steinhagen-Thiessen, 2003]. Weder diätetische Maßnahmen, noch sportliche Aktivität oder medikamentöse Therapieansätze zeigten sich im klinischen Gebrauch effektiv. Es stellt sich somit die Frage, inwieweit ein Lipidscreening dieser Personen sinnvoll ist und welche Empfehlungen man den Betroffenen an die Hand geben sollte. In der vorliegenden Untersuchung wurde allen Patienten, die sich in der Ambulanz vorstellten, angeboten, Ihre Verwandten 1. Grades daraufhin untersuchen zu lassen, ob ebenfalls eine Fettstoffwechselstörung vorliegt.

Die Akzeptanz des Screenings bei den Angehörigen war gut. Pro Indexpatient fanden sich durchschnittlich zwei Angehörige, die von dem Angebot Gebrauch machten. Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Angehörigen nicht von uns angeschrieben. Dem Indexpatienten wurde vorgeschlagen, seine Angehörigen über das potentielle Risiko und das Angebot einer Abklärung zu informieren. Dies bedeutet einen gewissen Aufwand für die Angehörigen, da sie den Hausarzt aufsuchen und informieren müssen. Die Blutabnahme muss organisiert werden und die Blutröhrchen müssen versendet werden.

Von insgesamt 871 Angehörigen konnten Lipidprofile erstellt werden. Eine Fettstoffwechselstörung lag bei 63% der Frauen und mehr als 70% der Männer vor. Am häufigsten fand sich eine (isolierte) Hypercholesterinämie bei den Angehörigen (fast 20%), gefolgt von Personen mit einer isolierten Hyperlipoproteinämie(a) (15%). Die Kombination beider Störungen lag bei 12% vor. Eine kombinierte Hyperlipoproteinämie und eine Hypertriglyzeridämie zeigten sich jeweils bei jedem Zehnten. Damit liegt die "Ausbeute" über der statistisch zu erwartenden Häufigkeit von ca. 50%, die bei vererbbaaren Störungen wie der familiären Hypercholesterinämie aber auch der Hyperlipoproteinämie(a) zu erwarten wäre. Ein signifikanter Unterschied in den Hauptdiagnosegruppen zwischen den Geschlechtern ließ sich nicht feststellen. Die Ausgangsbasis für weiterführende Empfehlungen und eine Risikostratifizierung ist also prima vista gut. Über die Ursache der hohen Anzahl positiver Screeningbefunde lässt sich nur spekulieren. Es wäre möglich, dass einige Angehörige bereits früher erhöhte Fettstoffwechselfparameter bei einer Laboranalyse aufwiesen, in der aktuellen Situation durch ein weiteres Familienmitglied (in diesem Fall durch den Indexpatienten) sensibilisiert wurden und insbesondere diese Gruppe daran interessiert ist, die Werte kontrollieren zu lassen. Fettstoffwechselstörungen werden jedoch auch durch Lebensstilfaktoren ausgelöst. Das kann eine Erklärung für den hohen Anteil an von einer Lipidstoffwechselstörung betroffenen Angehörigen sein.

Auch bei den Angehörigen im Alter bis zu 16 Jahren (n=207) zeigen sich hohe Prävalenzraten. Bei 37 Mädchen (19,2%) und 46 Jungen (23,8%) wurde eine Fettstoffwechselstörung diagnostiziert. Eine isolierte Hypercholesterinämie lag bei 3,6% der Mädchen und 6,2% der Jungen vor. Als dominierende Störung ließ sich eine isolierte Hyperlipoproteinämie(a) diagnostizieren (10% der Mädchen und 14,5% der Jungen). Die Kombination beider Störungen lag bei 3 Mädchen (1,5%) und 4 Jungen (2,1%) vor. Eine komb. Hyperlipoproteinämie zeigte sich bei 3 Mädchen (1,5%) und vier Jungen (0,5%), eine Hypertriglyzeridämie bei 4 (2,10%) Mädchen bzw. einem Jungen (0,5%). Auch hier fand sich

eine hohe Anzahl positiver Befunde, wobei die Hyperlipoproteinämie(a) bei den unter 16-Jährigen dominiert, was als Zufallsbefund zu deuten ist.

6 Monate nach der ersten Diagnosenübermittlung wurden die, von einer Fettstoffwechselstörung betroffenen Angehörigen, zur Durchführung einer Follow-up Befragung erneut angeschrieben und gebeten einen Fragebogen zu beantworten.

Die Antwortschreiben enthielten die Daten von 154 Erwachsenen (28,1%). Insgesamt waren 548 erwachsene Angehörige angeschrieben worden. Eine Laborkontrolle hatten 108 erwachsene Angehörige durchführen lassen (71,4%) (innerhalb von 6 Monaten). Laborkontrollen bezogen auf die Hauptdiagnosen wurden bei 59 Angehörigen mit isolierter Hypercholesterinämie (74,7%), 17 Angehörigen mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) (94,4%), 15 Angehörigen mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) (50,0%), 9 Angehörigen mit komb. Hyperlipoproteinämie (75,0%) und 8 Angehörigen mit Hypertriglyzeridämie (53,3%) durchgeführt. Dies ist eine erstaunlich hohe Anzahl von Personen, die sich über einen längeren Zeitraum mit dem Thema Risiko auseinandersetzt. Von 12 Angehörigen mit KHK liessen 10 die Lipidwerte im Untersuchungszeitraum kontrollieren (83,3%). Von den 12 Patienten mit KHK waren bei Erstkontakt 7 mit einem Statin vorbehandelt. Nach Kontrolle der Lipidwerte erhöhte sich die Anzahl auf 8. Jedoch erreichte initial selbst in dieser Gruppe, wie auch bei den anderen KHK-Patienten, keiner den angestrebten Zielwert für das LDL-Cholesterin von  $< 100$  mg/dl. 2 KHK-Patienten erreichten nach erneuter Kontrolle den angestrebten Zielwert, ein weiterer nahezu. Dies unterstreicht die Bedeutung einer intensiven ambulanten Betreuung der Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und KHK, die zur Zeit im ambulanten Bereich nicht gewährleistet zu sein scheint.

Erfreulich ist, dass sich je nach Hauptdiagnose zwischen 50% und 100% der Angehörigen in Bezug auf die Lipidwerte verbesserten. Auch erreichte jeder 2. Angehörige nach Kontrolle die empfohlenen Zielwerte. Ernährungsumstellung und Modifikation der Medikation spielen hierbei eine Rolle. Dies spiegelt den Erfolg des vorgestellten Konzeptes wieder.

Wir erhielten nur von 30 Kindern Daten aus den Kontrollbriefen. Die Lipide wurden zwischenzeitlich bei 18 Kindern kontrolliert (58,1%). 19 Kinder hatten ihre Ernährung umgestellt (61,3%) und bei 8 wurde die herkömmliche Ernährung weitergeführt (25,8%).

Diese Zahlen zeigen die Vor- und Nachteile des Projektes. Die Identifikation von Personen mit Fettstoffwechselstörungen gelingt gut. Eine Nachkontrolle wird jedoch nur von einem geringen Prozentsatz wahrgenommen und therapeutische Konsequenzen erfolgen noch seltener. Bei Kindern stehen Maßnahmen der Lebensstilmodifikation an erster Stelle, d.h. eine

Ernährungsoptimierung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Bei Erwachsenen ist neben lebensstilbeeinflussenden Maßnahmen die medikamentöse Therapie vorherrschend. Wie eine Verbesserung gesunder Lebensweisen vermittelt werden soll, bleibt eine offene Frage. Ergebnisse selbst intensiver Beratung hinsichtlich Lebensstilmaßnahmen bei Hochrisikopersonen erbrachten enttäuschende Ergebnisse [Lear, Ignaszewski, Linden et al., 2003].

Problematisch in der wissenschaftlichen Bewertung sind die Annahmen zu Prävalenzraten begleitender Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Rauchen, Übergewicht) da nicht klar ist, wie valide das Datenmaterial ist. Es muss von einer gewissen Anzahl von Personen ausgegangen werden, denen spezifische Risikofaktoren nicht bekannt sind. Die Daten sind rein anamnestisch per Fragebogen ermittelt und entsprechend störanfällig (s. auch methodenkritische Auseinandersetzung).

Obwohl es sich nur um sehr wenige Patienten in der Sekundärprävention handelt, spiegelt das Ergebnis jedoch ein Dilemma wider. Trotz klarer Leitlinien, eindeutiger Studienlage und eines häufigen Krankheitsbildes bleibt ein Großteil der Patienten unterbehandelt. Auch das Angebot eines kostenlosen Lipidscreenings und einer ausführlichen Befundübermittlung hat daran nichts Wesentliches geändert. Die modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren können durch Intensivierung der medikamentösen Therapie besser behandelt werden. Unter Berücksichtigung einer evidence-based-Medizin werden hoffentlich für die langfristige ambulante Nachsorge günstige Voraussetzungen und/oder klare Leitlinien geschaffen [Völler, Hahmann, Gohlke et al., 1999]. Jedoch wurden in der Vergangenheit Leitlinien häufig nicht konsequent umgesetzt. Im Indikationsgebiet werden 87% aller therapiegeeigneten Patienten mit KHK gar nicht oder nicht ausreichend mit Lipidsenkern behandelt [Schwabe & Paffrath, 1999]. Der Sekundärprävention kommt bei Menschen mit Fettstoffwechselstörungen eine besonders große Rolle zu. So ist beispielsweise für Patienten mit zu hohen Cholesterinwerten und koronarer Herzkrankheit der therapeutische Nutzen von Statinen nach international anerkannten Kriterien der evidence-based-Medizin sehr gut belegt. Es wurde nachgewiesen, dass die sekundärpräventive Senkung der Lipidspiegel bei diesen Patienten die Morbidität und Mortalität um ca. 30% reduziert [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994]. Neben der 4 S-Studie, haben die Daten der LIPID- und der CARE-Studie zeigen können, dass bei den bereits an koronarer Herzkrankheit Erkrankten durch Therapie mit Statinen ungefähr jedes dritte Ereignis verhindert werden kann [Sacks, Pfeiffer, Moye et al., 1996].

Aus der Vielzahl der Studien zur Versorgungssituation mit Lipidsenkern in Deutschland, sei eine Untersuchung herausgegriffen, die 3.720 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

in 591 Arztpraxen im gesamten Bundesgebiet einbezog [März, Wollschläger, Klein et al., 1999]. Für 91% der KHK-Patienten war eine lipidsenkende Medikation angezeigt gewesen, da ihre Cholesterinwerte deutlich über den international anerkannten Höchstwerten lagen [Wood, De-Backer, Faergeman et al., 1998]. Aber nur 28% der Patienten erhielten überhaupt Lipidsenker, zum überwiegenden Teil auch nur in unzureichender Dosis. Diese Ergebnisse decken sich mit den in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Daten. Die international empfohlenen LDL-Cholesterinwerte von 100 mg/ml erreichten nur 4% aller Patienten. Das bedeutet, dass 87% aller KHK-Patienten unterversorgt waren. Die prospektive PIN-Studie (Post-Infarkt-Studie) zeigte darüber hinaus an 2.441 Patienten in über 2.000 Praxen, dass die insgesamt leitliniengerechte Prozessqualität der stationären kardiologischen Rehabilitation ambulant bereits im ersten Jahr nicht entsprechend fortgeführt wird [Völler, Hahmann, Gohlke et al., 1999].

Durch die vorliegende Untersuchung wurde nun ebenfalls deutlich, dass ein Familienscreening sinnvoll in Bezug auf die Identifizierung von Risikopersonen ist. Leider muss jedoch festgestellt werden, dass dies nur bei einem Teil zu einer Veränderung der Risikofaktoren führt. Positiv vermerkt werden muss, dass immerhin mehr als 50% der Angehörigen angaben, aufgrund der Ergebnisse ihre Ernährung umgestellt zu haben. Auch die Anzahl der medikamentös behandelten Personen nahm signifikant zu und zeigt die Akzeptanz des vorgestellten Projektes. Bei einem Teil der Angehörigen änderte sich am Lipidprofil jedoch nur wenig und ein wesentlicher Anteil konnte über das Programm nicht weiterverfolgt werden, da keine Rückmeldung auf die Kontrollbriefe erfolgte.

Der Aufwand des Verfahrens ist erheblich, da neben personellen und apparativen Voraussetzungen auch eine entsprechende Logistik, Datenbankstruktur und Organisation die Voraussetzung für einen erfolgreichen Ablauf ist. Das Projekt wird vermutlich nur suffizient funktionieren, wenn für die notwendige Nachhaltigkeit gesorgt ist, sowohl in den teilnehmenden Familien als auch bei den betreuenden Ärzten und nicht zuletzt bei der Finanzierung. Hier weiter intensive Aufklärungsarbeit zu leisten - sowohl bei Patienten als auch Ärzten - ist Herausforderung und Notwendigkeit, um die Behandlungsqualität dauerhaft bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen zu erhöhen. Andere Präventivprogramme setzen bereits auf Prävention und Aufklärung in Schulen. Dabei sind langfristige Modellvorhaben wie das auf 14 Jahre ausgelegte PEP-Programm - an dem sich auch die Kostenträger beteiligen - eine wichtige Stütze [Schwandt, Geiss, Ritter et al., 1997]. Ob diese alternativen Strategien von erfolgreich sein werden, muss sich zeigen.

#### **X.4 Stellt die vorliegende Untersuchung einen sinnvollen Ansatz für präventive Maßnahmen bei Personen mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) dar und zeigen sich Unterschiede im Präventionsverhalten?**

Die Frage, bei welchen Personen ein Lipidscreening sinnvoll ist, löst immer wieder Diskussionen aus. Amerikanische Guidelines [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001] empfehlen ein generelles Lipidscreening für alle Erwachsenen über 20 Jahre jeweils in 5-Jahresabständen. Die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. ([www.lipid-liga.de](http://www.lipid-liga.de)) empfiehlt eine Erstbestimmung des Gesamtcholesterins ab dem 10. Lebensjahr, wenn die Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit negativ ist und keine weiteren Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen bestehen (z.B. im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, bei Gesundheitsaktionen oder Berufseintritt). Grundsätzlich sei zudem bei einem Gesamtcholesterin von  $> 200$  mg/dl eine Bestimmung von HDL- und LDL-Cholesterin sowie der Triglyzeride notwendig. Bei einem Gesamtcholesterin  $< 200$  mg/dl werden diese Bestimmungen dann notwendig, wenn bereits eine koronare Herzkrankheit besteht oder weitere Risikofaktoren vorliegen, auch bei einer positiven Familienanamnese für eine frühzeitig auftretende Atherosklerose (bei Männern vor dem 65. Lebensjahr, bei Frauen vor dem 70. Lebensjahr bei Verwandten 1°). In den NCEP ATP III Guidelines wird Lipoprotein(a) wird als *emerging risk factor* gewertet, der zu einer Modifikation des diagnostischen oder therapeutischen Handelns führen kann. Screeningempfehlungen bezüglich dieses Lipoproteins existieren nicht. Das oben skizzierte Vorgehen hat den Nachteil einer hohen Anzahl negativer Befunde, das immense Ressourcen verbraucht. Weitaus effektiver und ressourcenschonender ist ein gezieltes Screening von spezifischen Risikogruppen, zu denen z. B. Familienmitglieder mit vererbaren Fettstoffwechselstörungen gehören.

Anhand der Daten der vorliegenden Untersuchung wird deutlich, dass es sich um ein hocheffektives Verfahren zur Entdeckung von Fettstoffwechselstörungen handelt: von 871 analysierten Blutproben waren nur 291 hinsichtlich der Lipoproteinparameter unauffällig (33,4%). Somit wird deutlich, dass sich Anstrengungen hinsichtlich einer Intensivierung familienzentrierter Screeningprogramme lohnen.

Doch wie stellen sich Personen mit Hypercholesterinämie im Vergleich zu Personen mit Hyperlipoproteinämie(a) dar? Im Klientel der Fettstoffwechselambulanz der Charité dominieren diese Risikofaktoren, so dass mit einer ebenfalls hohen Anzahl von Personen im

Familienkreis zu rechnen ist. Personen mit LDL-Erhöpfung fanden sich auch in 270 Fällen (51,2%). Eine isolierte Hypercholesterinämie war bei 80 weiblichen und 75 männlichen Angehörigen zu finden (18,1% bzw. 18,9%). In Verbindung mit einer Hyperlipoproteinämie(a) lag die Prävalenz bei jeweils 50 Frauen und Männern (11,3% bzw. 12,6%). Zusammengenommen liegt bei 54% (n=285) eine Hyperlipoproteinämie(a) vor. Einschränkungen in der Dateninterpretation bestehen hinsichtlich der genauen Zuordnung von Angehörigen zu Indexpatienten, die durch das verwendete Computerprogramm noch nicht geleistet wird. Aber unabhängig von dieser Schwäche korreliert der Anteil der jeweiligen Hauptdiagnosen gut mit den bei den Angehörigen gefundenen Diagnosen.

29 Angehörige mit isolierter Hypercholesterinämie (18,7%) erhielten ein Statin, 2 (1,3%) ein Fibrat, ein Angehöriger die Kombination aus Statin und Anionenaustauscher. 123 Angehörige (79,4%) mit isolierter Hypercholesterinämie erhielten keine Behandlung. Bei Vorliegen der isolierten Hyperlipoproteinämie(a) erhielten 6 Angehörige (4,9%) ein Statin, 117 Angehörige (95,1%) erhielten keine Behandlung. Angehörige mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) wurden in 19 Fällen (19%) mit einem Statin, in zwei Fällen (2%) mit einem Fibrat und einmal mit einer Kombination aus Statin und Fibrat behandelt. Zusammenfassend waren signifikant mehr Angehörige mit Hypercholesterinämie mit einem Statin vorbehandelt als Angehörige mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a). Lag eine Kombination beider Störungen vor, lag die Behandlungsfrequenz bei der von Patienten mit isolierter Hypercholesterinämie.

Diese Ergebnisse werfen eine zentrale Frage auf. Warum soll ein Risikofaktor in einem Screening erfasst werden, der nicht kausal behandelbar ist? Dies ist bei der Hyperlipoproteinämie(a) im Gegensatz zur Hypercholesterinämie der Fall und sicher auch eine Ursache für das noch abwartende Diagnostik- und Behandlungsverhalten bei Ärzten. Dass es trotzdem sinnvoll ist, entsprechende Risikopersonen zu identifizieren hat mehrere Gründe:

Die Hyperlipoproteinämie(a) ist derzeit zwar durch medikamentöse Maßnahmen nicht direkt beeinflussbar, jedoch kann das individuelle Risiko durch das Management begleitender Risikofaktoren gesenkt werden. Nach NCEP-Guidelines modifizieren erhöhte Lipoprotein(a)-Spiegel das individuelle Risiko und können auch zu der Entscheidung für eine lipidsenkende Therapie führen. Sie beeinflussen nicht den LDL-Cholesterinzielwert wie z.B. die Risikofaktoren Hypertonie oder Rauchen [Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001]. Dies steht im Widerspruch zu unserem Vorgehen in der Lipidambulanz und spiegelt auch nicht die internationale Datenlage wider. In



der GRIPS-Studie, die eine deutsche Population untersuchte, werden die Risikofaktoren Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) in ihrer prädiktiven Wertigkeit als nahezu äquivalent eingeschätzt [Cremer, Nagel, Mann et al., 1998].

Betrachtet man die unterschiedlichen Behandlungsprävalenzraten von Personen mit Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipoproteinämie(a), so fällt auf, dass deutlich mehr Personen mit Hypercholesterinämie lipidsenkend behandelt werden, nämlich 20,6% im Vergleich zu 4,9% in der Gruppe der Personen mit Hyperlipoproteinämie(a). Erreichten Angehörige mit Hyperlipoproteinämie(a) im Screening kein LDL <130 mg/dl, so wurde von uns eine lipidsenkende Behandlung - in der Regel initial durch Ernährungsumstellungsmaßnahmen - empfohlen.

Interessante Ergebnisse erbrachte die Follow-up-Befragung. Es konnten Daten von 154 Angehörigen (28,1%) ausgewertet werden. Geschlechtsunterschiede zeigten sich nicht. Auf den Kontrollbrief antworteten 79 Angehörige mit Hypercholesterinämie (51,3%) jedoch nur 30 Angehörige mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) (19,5%).

Laborkontrollen bezogen auf Hauptdiagnosen fanden statt bei 17 Angehörigen mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) (94,4%), 59 Angehörigen mit isolierter Hypercholesterinämie (74,7%) und 15 Angehörigen mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) (50,0%).

Diese Ergebnisse lassen mehrere Interpretationen zu. Auf der einen Seite scheint es so zu sein, dass Personen mit der Kombination beider Risikofaktoren in der Tat ein stärkeres Risikobewusstsein entwickeln.

Wenn man die Laborergebnisse ansieht, hatten sich die meisten Angehörigen im Lipidprofil verbessert. Bei der Hypercholesterinämie war dies in 67,8% der Fall. Bei Angehörigen mit Hyperlipoproteinämie(a) (die ausschließlich unter Maßgabe eines veränderten LDL-Cholesterinspiegels betrachtet wurden) verbesserte sich jeder zweite. Lagen eine Hypercholesterinämie mit Hyperlipoproteinämie(a) gemeinsam vor, so verbesserten sich sogar 70,6%. Auch diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung, dass eine Kombination der Störungen ein besonders hohes Maß an Bewusstsein weckt und strengere Therapiemaßnahmen nach sich zieht. Leider lässt das Verfahren keine genaue Analyse hinsichtlich des Erreichens der Zielwerte zu, da per Fragebogen erhaltene Daten keine valide Risikoabschätzung zulassen. Nach Analyse der zur Verfügung stehenden Daten hatten nur 3 Angehörige mit Hypercholesterinämie bei Erstkontakt den individuell festgelegten Zielwert nach NCEP-Richtlinien erreicht (3,8%). Bei isolierter Hyperlipoproteinämie(a) hatten alle Personen (per definitionem) einen LDL-Plasmaspiegel < 160 mg/dl.

Nach sechsmonatiger Kontrolle gab mehr als die Hälfte der Angehörigen an, eine Ernährungsumstellung durchgeführt zu haben. Angehörige mit Hypercholesterinämie stellten in 63,3% der Fälle, mit isolierter Hyperlipoproteinämie(a) in 30% der Fälle, mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) in 72,2% der Fälle ihre Ernährung um.

Insgesamt ist es erstaunlich, welche Akzeptanz diätetische Maßnahmen zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen auch in der vorliegenden Untersuchung haben, denn kontrollierte, randomisierte Studien zum Nutzen von Ernährungskomponenten fehlen vollständig. Lediglich Beobachtungsstudien [Ornish, Brown, Scherwitz et al., 1990] ergeben Hinweise für den Nutzen von Lebensstiländerungen. Einige Untersuchungen konnten trotz cholesterinärmer Ernährung nicht einmal einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- oder LDL-Cholesterin zeigen [Pignone, Phillips, Atkins et al., 2001]. Auch unsere Ambulanzerfahrungen zeigen, dass nur eine engmaschige und langfristige Betreuung durch ein multiprofessionelles Team aus Diätassistentinnen und Ärzten unter Einbeziehung der Angehörigen einen messbaren Effekt auf die Lipidparameter aufweist. Ähnliches lässt sich für die körperliche Aktivität konstatieren. Beide Interventionen wurden bisher nur anhand von Surrogatparametern untersucht, hier allerdings mit eindeutig positiven Ergebnissen [Tyroler, 1986]. Für die Hyperlipoproteinämie(a) gibt es weder eine Beeinflussung durch Ernährungsfaktoren noch durch körperliche Aktivität. Im Gegenteil konnte bei exzessiver körperlicher Belastung eine Zunahme der Lp(a)-Serumspiegel beobachtet werden [Holme, Urdal, Anderssen et al, 1996]. Durch Lebensstiländerungen sind theoretisch jedoch positive Effekte zu erwarten, auch wenn sie nicht in direktem Zusammenhang mit der Höhe der Lp(a)-Serumkonzentration stehen.

Nach sechsmonatiger Kontrolle hatte sich der unter Medikation ermittelte Zielwert wie folgt verändert: Knapp die Hälfte der Angehörigen mit isolierter Hypercholesterinämie erreichten die Zielwerte. Eine Analyse der anderen Fettstoffwechselstörungen war wegen der kleinen Gruppengrößen nicht sinnvoll.

Primärpräventiv waren die Hausärzte bei der Verordnung von Statinen zurückhaltend, was auch die Studienlage widerspiegelt. In der WOSCOP-Studie z.B. ergibt sich in der Primärprävention bei einem jährlichen Risiko von 1,5% nur ein Trend zu verringerter Gesamtsterblichkeit unter Pravastatin [Shepherd et al., 1995]. Als Schwellenwert für eine medikamentös-lipidsenkende Behandlung mit Statinen gilt in den meisten Ländern ein 10-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 3% [Scottish Intercollegiate Guidelines, 1999]. Interventionsstudien bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) fehlen vollständig.

Die Gruppe der Angehörigen mit KHK war wie erwartet klein. Deswegen erfolgt die

Interpretation deskriptiv. Von 12 Angehörigen mit KHK hatten 10 (83,3%) die Lipidwerte kontrollieren lassen. 7 von 12 Patienten wurden initial mit einem Statin behandelt (einer noch zusätzlich mit einem Anionenaustauscher). Nach dem Kontrollbrief erhöhte sich die Anzahl um einen auf 8 Personen. 2 Personen erhielten keine medikamentöse Behandlung, 2 machten keine Angaben. Das eigentlich brisante Ergebnis ist, dass bei Erstkontakt kein Angehöriger mit KHK die empfohlenen Zielwerte erreichte. Auch im Verlauf erreichten nur 2 Angehörige den empfohlenen Zielwert und einer nahezu (LDL 108 mg/dl). Wenn man bedenkt, dass gerade in der Sekundärprävention die Domäne der medikamentös-lipidsenkenden Therapie liegt, alarmieren diese Ergebnisse.

Bei den Kindern (Angehörige < 16 Jahre) stellte sich die Sachlage folgendermaßen dar. Aus insgesamt 207 Blutproben wurde bei 37 Mädchen (46,2%) und 46 Jungen (43,4%) eine Fettstoffwechselstörung diagnostiziert. Eine isolierte Hypercholesterinämie war bei 7 weiblichen (8,7%) und 12 männlichen (11,2%) Kindern zu finden. Eine isolierte Hyperlipoproteinämie(a) war bei 20 (25,0%) bzw. 28 (26,3) Kindern vorhanden. Die Kombination beider Störungen lag bei 3 Mädchen und 4 Jungen vor. Insgesamt zeigen sich also geringe Gruppengrößen, die es nicht sinnvoll erscheinen lassen, einzelne Fettstoffwechselstörungen herauszugreifen und näher zu analysieren. Die Lipide wurden bei knapp 60% kontrolliert. In den Briefen war vermerkt, dass über 60% ihre Ernährung umgestellt hätten. Ein Kind wurde mit einem Anionenaustauscher behandelt.

Zusammenfassend stellt das vorgestellte Projekt ganz klar einen sinnvollen Ansatz für präventive Massnahmen bei Familien mit Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie(a) dar. Zukünftig sollte der Fokus stärker auf einer konsequenteren Verlaufsbeobachtung und verbesserten Umsetzung von leitliniengerechter Therapie liegen. Für Personen mit Hyperlipoproteinämie(a) sind die Effekte therapeutischer Massnahmen bis zur Etablierung suffizienter Behandlungsmethoden bzw. Studien zur Effektivität einer individuellen Risikoreduktion spekulativ.