

Aus der V. Medizinische Klinik
(Nephrologie, Hypertensiologie, Transplantationsmedizin, Endokrinologie,
Diabetologie, Lipidologie, Rheumatologie, Pneumologie)
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Linkermann)

Qualitative und gesundheitsökonomische Bewertung von FH ALERT,
einer neuen Strategie zur Verbesserung der Diagnoserate der familiären
Hypercholesterinämie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Felix Bernhard Fath

aus
Heidelberg
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 Gegenstand und Hintergrund	8
1.1.1 Überblick	8
1.1.2 Der Labormarkt in Deutschland	8
1.1.3 Familiäre Hypercholesterinämie	10
1.1.4 FH ALERT	11
1.2 Zielsetzung und Hypothesen	11
1.3 Publikation der Ergebnisse	12
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Pilotinitiative FH ALERT	13
2.1.1 Voraussetzungen und Rahmenbedingungen.....	13
2.1.2 Prozessablauf	13
2.1.3 Kennzahlen und Verteilung der Ergänzungsbefunde	17
2.1.4 Bewertung von FH ALERT durch Expertinnen und Experten	19
2.1.5 Statistik	23
2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation.....	23
2.2.1 Grundlage, Vorgehen und regulatorischer Rahmen	23
2.2.2 Annahmen.....	23
2.2.3 Analyse	28
3 ERGEBNISSE	33
3.1 Pilotinitiative FH ALERT	33
3.1.1 Kennzahlen	33
3.1.2 Einsendende und Fachgebiete	34
3.1.3 Ergänzungsbefunde	35

3.1.4	Akzeptanz und Feedback	36
3.1.5	Weitere diagnostische Aktivitäten inklusive genetischer Untersuchungen.....	38
3.1.6	Einschätzung durch Expertinnen und Experten	42
3.2	Gesundheitsökonomische Evaluation.....	44
3.2.1	Veränderung der LDL-C-Werte und Zielwerterreichung	50
3.2.2	Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs).....	52
3.2.3	Kumulierte Therapiekosten	52
3.2.4	Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse	52
3.2.5	Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis.....	53
4	DISKUSSION	54
4.1	Pilotinitiative FH ALERT	54
4.1.1	Einsendende und Fachgebiete	54
4.1.2	Ergänzungsbefunde	55
4.1.3	Akzeptanz und Feedback	55
4.1.4	Weitere diagnostische Aktivitäten inklusive genetischer Untersuchungen.....	56
4.1.5	Einordnung des diagnostischen Ertrags	57
4.1.6	Expertinnen und Expertenbewertung der Initiative FH ALERT	58
4.2	Gesundheitsökonomische Evaluation.....	59
4.2.1	Qualitätsadjustierte Lebensjahre	59
4.2.2	Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse	60
4.2.3	Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis.....	61
4.2.4	Gendiagnostik	62
4.2.5	Einordnung in den aktuellen politischen Diskurs	62
4.3	Überprüfung der Hypothesen	65
4.4	Limitationen	66
4.4.1	FH ALERT	66
4.4.2	Gesundheitsökonomische Evaluation	67
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	68
6	LITERATURVERZEICHNIS	70

7	TABELLARISCHER ANHANG	79
7.1	Tabellenverzeichnis	79
7.2	Abbildungsverzeichnis	80
7.3	Übersicht zur Berechnung fataler und nicht-fataler Ereigniskosten	81
8	LEBENS LAUF	82
9	DANKSAGUNG	83

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
\$	US-Dollar
€	Euro
Abb.	Abbildung
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APOB	Apolipoprotein B100
ASAT	Aminotransferase
Bemp.-säure	Bempedoinsäure
BIP	Bruttoinlandsprodukt
bzw.	beziehungsweise
CaRe High	Cascade Screening and Registry for High Cholesterol
CTX	zerebrotendinöse Xanrhomartose
CVE	zerebrovaskuläre Ereignis
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
G.A.	Google Analytics
gewöhnl. Hyperchol.	gewöhnliche Hypercholesterinämie
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GP	General Practitioner; Fachärztin/ Facharzt für Allgemeinmedizin
HeFH	heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie
Het	heterozygote(e)
HGMD	Human Gene Mutation Database
HLP	Hyperlipoproteinämie
HoFH	homozygoter Familiäre Hypercholesterinämie
ICER	inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
IT	Informationstechnik
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDLR	LDL-Rezeptor
männl.	männlich
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min.	mindestens
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplificatio
mmol/l	Millimol pro Liter

MTA	medizinisch-technischer Assistentinnen und Assistenten
MTLA	medizinisch-technische Laborassistentinnen und -assistenten
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NGS	Next-Generation-Sequencing
PCSK9	Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9
PCSK9i	PCSK9-Inhibitoren
prim.	primär(e)
QALY	qualitätsadjusiertes Lebensjahr
ROI	Region of Interest
sek.	sekundär(e)
Tab.	Tabelle
TC	Gesamtcholesterin
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
vs.	versus
weibl.	weiblich

1 EINLEITUNG

1.1 Gegenstand und Hintergrund

1.1.1 Überblick

Diese Dissertation befasst sich mit der Pilotinitiative FH ALERT – einem Ansatz zur Steigerung der Diagnoserate der familiären Hypercholesterinämie (FH).

Die FH hat eine Prävalenz von etwa 1:300. Die Diagnoserate ist ein bis zwei Prozent. Wird die Krankheit nicht diagnostiziert und entsprechend behandelt, verlieren Betroffene viele Lebensjahre aufgrund kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse, die den langjährig hohen Cholesterinwerten geschuldet sind. Das LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein, LDL-C) korreliert gut mit dem Gesamtcholesterin (TC) – beide Werte werden in der Laborroutine häufig angefordert.

Labore in Deutschland stehen im Allgemeinen vor der Herausforderung, dass sich der Markt immer weiter konsolidiert. Daher sind einzelne Anbieter zukünftig immer mehr darauf angewiesen neben exzellenter Qualität den Service für Ihre Kundinnen und Kunden auszubauen. Möglichkeiten dazu bietet unter anderem die Digitalisierung, sodass Anforderungsscheine und Befunde zukünftig sicher auf elektronischem Weg übermittelt werden können. Eine weitere Option kann durch das Angebot von Mehrwerten geschaffen werden.

Aus genau diesem Grund schlossen sich die SYNLAB Holding Deutschland GmbH (SYNLAB), speziell die SYNLAB MVZ Weiden GmbH (SYNLAB Weiden), mit der Amgen GmbH (Amgen) aus München für eine Kooperation zusammen. Beide Firmen verbindet ihr Engagement für Patientinnen und Patienten mit FH – SYNLAB im Bereich Diagnostik und Amgen in der Therapie. Ziel der Zusammenarbeit war es, auf der Basis alltäglicher Prozesse im Labor die Diagnoserate der FH zu erhöhen. Zu diesem Zweck erhielten Einsendende neben den Befunden mit den Ergebnissen der angeforderten Werte einen Ergänzungsbefund, wenn LDL-C und/oder TC angefordert wurden und vordefinierte Grenzwerte überschritten. Diese Ergänzungsbefunde boten Informationen zum Krankheitsbild FH und über leitliniengerechte nächste Schritte der Diagnostik. Die finale Entscheidung über Diagnostik und Therapie lag dabei nach wie vor beim behandelnden medizinischen Fachpersonal.

Diese Dissertation beschreibt detailliert den Aufbau von FH ALERT, legt die Ergebnisse der Initiative dar, fasst Reaktionen von Expertinnen und Experten aus der Branche sowie Einsendenden zusammen, ordnet die Ergebnisse in den Kontext bisheriger Versuche, die Diagnoserate von FH zu steigern, ein und analysiert anschließend gesundheitsökonomische Auswirkungen des erfolgreich implementierten neuen Prozesses mit Markov-Modellen und üblichen gesundheitsökonomischen Kennzahlen.

1.1.2 Der Labormarkt in Deutschland

Der Labormarkt teilt sich grundlegend in fünf große Marktsegmente auf:

- Materialanalytik

- Verbraucherschutz und Lebensmittelanalytik
- Umweltanalytik
- Medizinische Analytik (ambulant und stationär)
- Kalibrierwesen

Die medizinische Diagnose oder auch Krankheitserkennung fällt dabei in den Bereich der medizinischen Analytik, gilt als Kernelement der Medizin und ist definiert als „Zuordnung einer Erkrankung bzw. gesundheitlichen Störung zu einer Krankheitsentität“. ¹ Bei der Findung einer gesicherten Diagnose spielen Laboruntersuchungen eine entscheidende Rolle. ¹ So wurden im Jahr 2015 etwa 64 Prozent der Diagnosen auf der Grundlage von Laboruntersuchungen gestellt. ² Dennoch treten Laborärztinnen und Laborärzte als wissenschaftliche und fachlich ausgebildete Zwischenstation der Diagnosefindung durch die Automatisierung, die Globalisierung, den technischen Fortschritt und die „Industrialisierung“ ihrer Disziplin weitgehend in den Hintergrund. Moderne Laborstraßen übernehmen die Verarbeitung der Proben, IT-Lösungen die Zuordnung von Proben zu Patientinnen und Patienten – manuelle Arbeitsschritte fallen zumeist in den Bereich von MTAs und MTLAs. ^{3,4} Trotz des grundlegend immensen Stellenwerts dieser Fachrichtung, der in Zukunft wahrscheinlich weiter ansteigt, entfallen auf die Labormedizin seit Jahren nur etwa drei Prozent der Ausgaben. Die Laborausgaben steigen marginal geringer als die Gesamtausgaben der GKV. Die Gewichtung des Labors im Gesamtprozess bleibt daher allenfalls konstant. ^{3,4} Der resultierende Kostendruck prägt die Strukturierung der Labormedizin in Deutschland. Kleine Labore können sich kaum noch im Markt etablieren und schließen sich größeren Laborketten an. Die Zahl der unabhängig tätigen Laborärztinnen und Laborärzte ist – Stand 2012 – innerhalb kürzester Zeit um 80 Prozent rückläufig. Bereits 2009 stammt die ambulante Labormedizin zu 65 Prozent von den zehn größten Labordienstleistern. Die Prognose lautet, dass die labormedizinische Versorgung im Oligopol von etwa fünf Verbünden gewährleistet wird. ³ Das Tempo dieser bereits 2016 identifizierten Entwicklung verschärft sich nach einem Update der Marktanalyse aus 2020. ⁴

Somit ist es für Labore neben Zuverlässigkeit und Qualität existenziell, Einsendenden einen Mehrwert zu bieten. Naheliegend ist es hier, die technischen Möglichkeiten der Digitalisierung auch für den Labormarkt zu nutzen. So können beispielsweise Anforderungsscheine von medizinisch behandelndem Fachpersonal digital an das Labor übermittelt werden, Befunde kommen nach deren Erstellung auf gleichem Wege zurück an die Einsendenden. Dies wird zukünftig flächendeckend den Arbeitsaufwand sowie Fehler auf beiden Seiten reduzieren, Zeit einsparen und die Effizienz erhöhen. Als Herausforderungen können technische Voraussetzungen in den Laboren und die Bereitschaft des Personals gesehen werden.

Allerdings bietet nicht nur die Digitalisierung Weiterentwicklungsmöglichkeiten für Labore. Erhobene Messdaten werden mit Angabe von Referenzbereichen als Informationen auf den Befunden an das medizinisch behandelnde Fachpersonal zurückgesendet. Die übermittelten Informationen beherbergen ein bisher nicht ausgeschöpftes Potenzial. Krankheitsbilder mit nachhaltigen und fatalen Auswirkungen, bei denen zusätzlich noch eine geringe Diagnoserate vorherrscht, können möglicherweise durch Unterstützung des Labors auf Seiten des behandelnden medizinischen Fachpersonals schneller und vor allem häufiger identifiziert werden. Ein Paradebeispiel für ein solches Krankheitsbild ist die familiäre Hypercholesterinämie.

1.1.3 Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine genetische Störung des LDL-Stoffwechsels. Sie wird hauptsächlich durch Mutationen in den Genen, die für den LDL-Rezeptor (*LDLR*), Apolipoprotein B100 (*APOB*) oder Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Typ 9 (*PCSK9*) kodieren, ausgelöst.⁵ Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant, damit sind statistisch 50 Prozent der Nachkommen eines heterozygoten Elternteils betroffen.⁶ Mit einer FH geht in der Regel ein lebenslang erhöhter Cholesterinspiegel einher, der sich bereits in Kindheitstagen abzeichnet.⁷ Die Folge ist ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.⁶ Bei Patienten mit heterozygoter FH (HeFH) – dabei wird die Mutation nur von einem Elternteil vererbt – beträgt das zusätzliche kardiovaskuläre Risiko 50 Prozent bei Männern unter 50 Jahren und 30 Prozent bei Frauen unter 60 Jahren.⁸

Bei Patienten mit homozygoter FH (hoFH) – beide Elternteile vererben eine Mutation – ist das kardiovaskuläre Risiko nochmals höher. Dabei kommt es häufig zu kardiovaskulären Ereignissen in den ersten zehn Lebensjahren. In vielen Fällen versterben Betroffene vor dem 20. Lebensjahr.⁹ Bei langanhaltender abnormer Cholesterinspeicherung können neben kardiovaskulären Ereignissen weitere klinische Charakteristika wie Xanthome, Xanthelasmen oder Arcus corneae auftreten.⁶ Die FH gilt weltweit als häufigste autosomal-dominant vererbte Krankheit bei Erwachsenen. Die exakte Prävalenz ist in 90% aller Länder nicht bekannt, wird aufgrund der vorhandenen Daten aber auf etwa 1:300 bei heterozygoter Ausprägung und 1:1.000.000 bei homozygoter Ausprägung geschätzt. In Populationen, in denen Gründereffekte vorliegen, kann die Prävalenz deutlich höher ausfallen.^{7, 10} Demzufolge leben in Deutschland mehr als 250.000 Patientinnen und Patienten mit FH.⁸ Die Diagnoserate liegt allerdings nur bei ein bis zwei Prozent.⁷ Nicht identifizierte und dadurch nicht behandelte Patientinnen und Patienten verlieren verglichen mit der durchschnittlichen Lebenserwartung 15 bis 21 Lebensjahre.¹¹ Veranschaulicht werden diese Zahlen am Beispiel eines Fußballstadions. Ein ausverkauftes Stadion, das Platz für 75.000 Personen bietet, beherbergt durchschnittlich 250 Patientinnen und Patienten mit FH pro ausverkauftem Spiel. Davon haben etwa drei bis fünf Personen Kenntnis von ihrer genetischen Störung. Etwa 245 Betroffene sind unwissend und verlieren kumuliert 3.675 bis 5.145 Lebensjahre.

Registerdaten aus den Niederlanden haben gezeigt, dass frühzeitige Identifikation und adäquate Therapie von Patientinnen und Patienten mit FH deren kardiovaskuläres Risiko an das der Durchschnittsbevölkerung angleichen kann.¹²

Bei der Identifikation von FH wird der klinische Wert der genetischen Diagnostik durch Leitlinien und Expertenkonsens in den Vereinigten Staaten^{13, 14}, Europa^{15, 16} und Deutschland¹⁷ untermauert. Dennoch werden Gentests wenig eingesetzt. Überdies existieren mehrere klinische Schemata, die bei der Identifikation von Patientinnen und Patienten mit FH unterstützen und die Vortestwahrscheinlichkeit zur genetischen Untersuchung erhöhen können.¹⁸⁻²⁰ Aber auch diese finden nicht ausreichend Anwendung.

Verglichen mit anderen Krankheitsbildern, die einen frühen Tod verursachen können, liegt bei der familiären Hypercholesterinämie der Schlüssel zu einer Verbesserung der aktuellen Situation primär in der Diagnostik.

1.1.4 FH ALERT

Die nicht zufriedenstellende Diagnoserate der FH und die damit verbundenen Konsequenzen für Betroffene und das Gesundheitssystem erfordert, im Bereich Diagnostik innovative Wege zu beschreiten und die gewöhnlichen Ansätze zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit FH zu überdenken. Ausgangspunkt dabei sind die hohen Cholesterinwerte bei FH. Gesamtcholesterin (TC) und LDL-Cholesterin (LDL-C) gehören zu den am häufigsten angeforderten Laborparametern in Deutschland. Es war die grundlegende Idee, bereits vorhandene Prozesse zu nutzen und mit wenigen Ergänzungen die Aufmerksamkeit der Ärztinnen und Ärzte zum Thema FH zu erhöhen. Elementare Grundpfeiler dieses Ansatzes waren:

- Vorhandene Prozesse im Labor bleiben bestehen und werden genutzt.
- Bisherige zeitliche Belastung der Prozessbeteiligten wird nicht merklich erhöht.
- Entscheidungshoheit über weitere Diagnostik und Therapie bleibt beim behandelnden medizinischen Fachpersonal.

Unter diesen Voraussetzungen entstand FH ALERT – ein Frühwarnsystem, bei dem alltäglich angeforderte LDL- und Gesamtcholesterinwerte im Hintergrund einem Scan unterzogen werden. Übersteigen diese einen vordefinierten Grenzwert, erhält das behandelnde medizinische Fachpersonal nicht nur den üblichen Laborbefund, sondern darüber hinaus mit etwa einem Werktag Versatz einen Ergänzungsbefund. Dieser weist explizit auf die erhöhten Cholesterinwerte hin, fokussiert das Krankheitsbild FH und bietet Vorschläge für weitere Aktionen. Hintergedanke war, das in Laboren vorhandene Potenzial für alle Beteiligten gewinnbringend auszuschöpfen. Im Idealfall profitieren Betroffene, deren Krankheit überhaupt oder zumindest früher erkannt wird, behandelndes medizinisches Fachpersonal, das eine kostenfreie Unterstützung erhält, das Labor, das seinen Kundinnen und Kunden einen Mehrwert liefert und das Gesundheitssystem, das aufgrund einer geringeren Anzahl aus FH resultierenden kardiovaskulären Ereignissen entlastet wird. Damit sind Befunde nicht mehr ausschließlich Werte mit geringem Umfang an zusätzlichen Informationen, bei denen Auffälligkeiten auf Seiten des behandelnden medizinischen Fachpersonals in der Hektik des Alltags rasch übersehen werden können. Aus Daten werden auf diese Weise Informationen kreiert und an Personen adressiert, die die Entscheidungen über weiterführende Diagnostik und die Therapie treffen können.

1.2 Zielsetzung und Hypothesen

Diese Arbeit hat zwei Teile. Im ersten Teil – der Auswertung der Pilotinitiative FH ALERT – werden Ergebnisse analysiert, bewertet und eingeordnet. Dazu gehören die Durchführbarkeit seitens des Labors, die Akzeptanz der Ärzteschaft und die Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu historischen Ansätzen zur Verbesserung der Diagnoserate von FH.

Hypothese I:

FH ALERT erweist sich im Vergleich zu bisherigen Ansätzen zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit FH als effektiver.

Im zweiten Teil – der gesundheitsökonomischen Evaluation und Exploration der Initiative FH ALERT – folgt die Einordnung der Ergebnisse in den

gesundheitsökonomischen Kontext mit dem Ziel, FH ALERT und eine leitliniengerechte Therapie im Anschluss hinsichtlich Kosteneffektivität zu prüfen.

Hypothese II:

FH ALERT erweist sich als kosteneffektiver Ansatz zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit FH.

Hypothese III:

Die Kombination aus FH ALERT, genetischer Diagnostik und Behandlung ist kosteneffektiv.

1.3 Publikation der Ergebnisse

Die Auswertung der Pilotinitiative und damit der erste Teil dieser Arbeit wurde – ohne die in der Dissertation zusätzlich dargestellte Bewertung durch Expertinnen und Experten – unter folgendem Titel publiziert: „FH ALERT: efficacy of a novel approach to identify patients with familial hypercholesterolemia“.²¹

Die gesundheitsökonomische Evaluation und damit der zweite Teil dieser Arbeit wird unter dem folgenden Titel veröffentlicht werden: „Identification of FH patients using a systematic laboratory-based approach: A health economic evaluation“.

Darüber hinaus ist auf Basis des im zweiten Teil kalkulierten Markov Modells die folgende Arbeit bereits bei mdRxiv veröffentlicht und wird zusätzlich bei einem Journal eingereicht: „Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Germany: Benefits and Costs“.²²

Bei den beiden erstgenannten Publikationen ist Felix Bernhard Fath Erstautor und hat den Hauptanteil der Arbeiten übernommen. Bei der letztgenannten Arbeit ist er Co-Autor und hat wesentliche Beiträge geleistet.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Pilotinitiative FH ALERT

2.1.1 Voraussetzungen und Rahmenbedingungen

Die Pilotinitiative wurde von 15. März bis 15 Juni 2018²¹ im Einzugsgebiet der SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Weiden GmbH durchgeführt. Dieses MVZ wurde für die Initiative ausgewählt, da es deutschlandweit eines der größten Labore im SYNLAB-Verbund ist. In die Initiative wurden alle ambulant tätigen Einsendenden des SYNLAB MVZ Weiden eingeschlossen. Für Patientinnen und Patienten aus dem Kreis dieser Ärzteschaft galt das Höchstalter von 60 Jahren. Beide Kriterien sollten dazu führen, einerseits so viel Cholesterinuntersuchungen wie möglich einzuschließen und andererseits eine Flut an Ergänzungsbefunden aufgrund altersbedingt hoher Cholesterinwerte zu verhindern. Sowohl LDL-C als auch TC-Werte wurden berücksichtigt.

Die Initiative FH ALERT war ein Kooperationsprojekt der SYNLAB Holding Deutschland GmbH der Amgen GmbH. Die Kosten wurden paritätisch geteilt. Durchführendes Organ war die SYNLAB Holding Deutschland GmbH beziehungsweise das SYNLAB MVZ Weiden. SYNLAB ist eine der größten Laborketten in Deutschland und Europa. In Weiden befindet sich einer der größten Standorte Deutschlands. SYNLAB stellte bei dieser Initiative die Seite der Diagnostik dar. Wohingegen der Projektpartner Amgen GmbH, ein Biotechnologie-Unternehmen, im Bereich der Therapie tätig ist. Ergebnisse der Initiative FH ALERT wurden ausschließlich anonymisiert und kumuliert ausgetauscht.

Diese Initiative wurde von der Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, genehmigt. Die Referenznummer lautet 2018-849R-MA. Bei FH ALERT handelt es sich ausschließlich um die retrospektive Auswertung von Befunden aus dem Regelbetrieb des Labors. Es wurden keinerlei studienspezifische Verfahren im Kernprozess durchgeführt. Daher hielt die oben genannte Ethikkommission das Einholen individueller Einverständniserklärungen nicht für notwendig. Alle Methoden wurden in Übereinstimmung mit einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt.

2.1.2 Prozessablauf

Zwei Wochen vor Beginn der Initiative wurden alle eingeschlossenen Einsendenden mit einem Informationsschreiben kontaktiert. Dieses Schreiben informierte über das Krankheitsbild FH, die Pilotinitiative FH ALERT sowie weiterführende Diagnostik. Es wurde empfohlen, vor der Veranlassung einer humangenetischen Untersuchung den Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN-Score) zu errechnen.⁷ Dieser Score dient dazu, den Zustand der Patientinnen und Patienten besser einzuordnen und die Vortestwahrscheinlichkeit einer genetischen Diagnostik zu erhöhen. Errechnet wird der Score aus zehn klinischen Kriterien. Das Ergebnis gibt an, ob eine FH unwahrscheinlich, möglich oder wahrscheinlich ist. Bei einem Wert ≥ 6 , das bedeutet, dass eine FH als wahrscheinlich gilt, wird eine Abklärung über eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen. Die online Version des DLCN-Scores war zum Zeitpunkt der Durchführung der Pilotinitiative unter www.fhscore.eu zugänglich.

Diese Version ist mittlerweile nicht mehr existent, in dieser Arbeit wird in diesem Kontext jedoch von der online Version des DLCN-Scores gesprochen. Zur besseren Nachverfolgung der Personenanzahl, die den Score aufgrund von FH ALERT nutzte, wurde der Link www.synlab.de/fhscore auf der Internetseite von SYNLAB integriert und in den Schreiben vor und während der Initiative beworben. Zusätzlich enthielten die Zuweisenden Informationsschreiben zum Kaskadenscreening-Programm CaRe High - Cascade Screening and Registry for High Cholesterol. Beim Kaskadenscreening werden ausgehend von einem initialen FH-Fall (Indexpatient oder -patientin) die Familienmitglieder untersucht (Kaskadenpatientinnen und -patienten). Bei betroffenen Verwandten liegt die identische Mutation vor wie bei den Indexfällen. Deshalb wird in der Familie dann nur gezielt nach der kausalen Mutation des Indexpatienten gesucht, auf ein Genpanel kann verzichtet werden.²³ Alle Schreiben boten den Teilnehmenden die Möglichkeit, aus FH ALERT ohne Angabe von Gründen auszutreten.

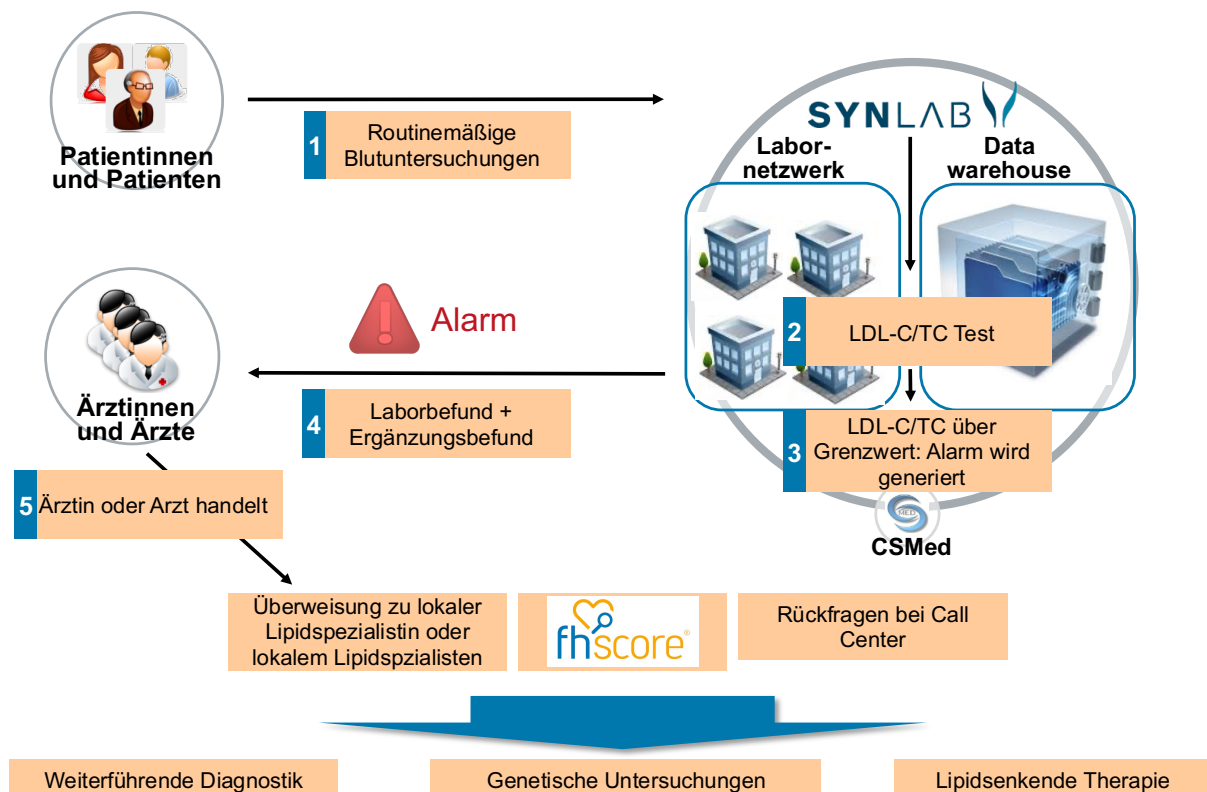


Abbildung 1: Prozessschema FH ALERT. Dieses Schema zeigt den strukturellen Prozessablauf der Pilotinitiative FH ALERT.

Der Ablauf der Initiative wurde wie in Abbildung 1 dargestellt an die Routine des Labors angepasst. Im Vorfeld wurden, wie in Tabelle 1 dargestellt, sechs Grenzwerte für LDL-C und TC definiert, deren Überschreiten entweder einen hinreichenden oder einen dringenden Verdacht begründen sollte. Dabei galt LDL-C als primäres Kriterium zum Auslösen von Ergänzungsbefunden. TC wurde nur bei nicht angefordertem LDL-C-Wert berücksichtigt.

Tabelle 1: Übersicht der Grenzwerte für die Pilotinitiative FH ALERT

Überblick Grenzwerte	Kinder (<18 Jahren)	Kategorie	Erwachsene (≥18/ ≤60 Jahren)	Kategorie
LDL-C Grenzwert 1	≥ 140 mg/dl	Dringender Verdacht	≥ 190 mg/dl	Hinreichender Verdacht
LDL-C Grenzwert 2			> 250 mg/dl	Dringender Verdacht
TC Grenzwert 1 (falls LDL-C nicht verfügbar)	≥ 200 mg/dl	Dringender Verdacht	≥ 250 mg/dl	Hinreichender Verdacht
TC Grenzwert 2 (falls LDL-C nicht verfügbar)			> 310 mg/dl	Dringender Verdacht

Bei eingesendeten Blutproben, bei denen das behandelnde medizinische Fachpersonal einen dieser Parameter anforderte und das Ergebnis einen der vordefinierten Grenzwerte überschritt, wurden neben den herkömmlichen Laborergebnissen zusätzlich Ergänzungsbefunde versendet. Die Ergänzungsbefunde enthielten neben dem Messwert und der Kategorie des Verdachts zusätzlich eine Kurzfassung der Angaben aus dem Informationsschreiben. Sie wurden den Einsendenden etwa einen Werktag nach dem herkömmlichen Befund zugestellt. Die Distribution erfolgte mittels der bereits existenten Logistikprozesse des SYNLAB MVZ Weiden.

Die Einrichtung eines Callcenters im Rahmen der Initiative ermöglichte es Einsendenden, Rückfragen zu stellen (Inbound-Anrufe). Für das Projekt zuständige Mitarbeitende des Callcenters wurden im Vorfeld der Initiative geschult, sodass Rückfragen der Einsendenden zum Krankheitsbild und weiteren diagnostischen Schritten kompetent beantwortet werden konnten. Darüber hinaus nannte das Callcenter auf Wunsch der Anrufenden Lipidspezialistinnen und Lipidspezialisten in deren näherer Umgebung. Zusätzlich kontaktierte das Callcenter Einsendende mit mindestens einem Ergänzungsbefund proaktiv, wies dabei auf die Initiative hin, beantwortet im Gespräch entstehende Fragen, bat um eine Einschätzung der Initiative FH ALERT (positiv, negativ, undifferenziert) und bot die Möglichkeit positive und negative Kritik zu platzieren. Diese Kritik wurde seitens des Callcenters dokumentiert und für die Auswertung nach Inhalt kategorisiert und qualitativ analysiert. Aus der Dokumentation extrahierte und zitierte Textpassagen sind Zitate der Mitarbeitenden des Callcenters, die Aussagen der Einsendende aufgenommen haben und keine direkten Zitate der Befragten. Die Entscheidung über diagnostische und therapeutische Folgeschritte oblag stets dem behandelnden medizinischen Fachpersonal.

Die Software zur Extraktion und zur Filterung der LDL-C- und TC-Werte konzipierte und integrierte die Firma CSMed GmbH, Darmstadt, Deutschland. Die Callcenter-Arbeit wurde von der Firma IMS Health GmbH & Co. OHG, Bensheim, Deutschland, durchgeführt. Die Mitarbeitenden des Callcenters erhielten zur Dokumentation Zugang zur von CSMed konzipierten Software.

2.1.2.1 Genetische Untersuchungen

Laut Leitlinien und Empfehlungen von Expertinnen und Experten soll die Diagnose der familiären Hypercholesterinämie mittels einer gendiagnostischen Untersuchung gestellt werden, sofern diese verfügbar ist.^{13, 14, 16, 17}

Als Partner für humangenetische Untersuchungen im Rahmen der Pilotinitiative FH ALERT fungierte die SYNLAB MVZ Humangenetik Mannheim GmbH (Humangenetik). In den Ergänzungsbefunden wurde in den möglichen Schritten zur Diagnosesicherung nach der Nutzung des DLCN-Scores die molekulargenetische Diagnostik empfohlen.

Über eine eigens eingerichtete Mailadresse oder das für die Initiative eingerichtete Callcenter konnten interessierte Einsendende vorbereitete Testsets anfordern. Diese Testsets wurden seitens der Humangenetik konfektioniert und enthielten einen Anforderungsschein, eine Einverständniserklärung für die Patientinnen und Patienten, Erklärungen zu Abrechnungsmodalitäten, Zubehör zur Probenentnahme sowie einen Rücksendeumschlag.

Anzahl und anonymisierte Ergebnisse der Rücksendungen wurden seitens der Humangenetik dokumentiert und dem Projektteam übermittelt. Dabei gilt zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum für genetische Untersuchungen die Projektlaufzeit überdauerte. Dokumentiert wurde bis 6,5 Monate nach Ende der Initiative und damit bis zum Jahresende 2018.

Der Grund für den längeren Zeitraum liegt in den Gegebenheiten des Praxisalltags:

- Einsendende benötigen Zeit zur Recherche, da genetische Untersuchungen nicht alltäglich vorkommen
- in Frage kommende Patientinnen und Patienten kommen planmäßig erst Wochen nach Versendung des Ergänzungsbefunds erneut in die Praxis
- Aufklärung der Patientinnen und Patienten oder Einholung deren Einverständnis für diese Untersuchung werden oft nicht unmittelbar beim Praxisbesuch unterzeichnet

Bei eingesendeten Blutproben wurde die DNA isoliert und mit Hilfe der TruSight Rapid Capture-Technologie sowie Brückenamplifikation vorbereitet und anschließend mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) analysiert. Diese Sequenzierung erfolgte auf einem Illumina NextSeq 500 System. Die Abdeckung der *Region of Interest (ROI)*, also der Bereiche von Interesse, lag bei mehr als 98 Prozent und die Lesetiefe bei mindestens 100-fach. Während der Analyse wurden folgende Loci untersucht: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP*, *SORT1*, *NPC1L1*, *STAP1*, *APOE*, *ABCG5*, *ABCG8*, *DHCR24*, *LIPA*, *CYP27A1* und *DHCR7*. Darüber hinaus wurde das *LDLR*-Gen auch mit multiplexer ligationsabhängiger Sondenamplifikation (MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification) auf Kopienzahlvariationen untersucht.

Die Ergebnisse aller Untersuchungen wurden nach den aktuellen Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) klassifiziert.²⁴ Vermerkt wurden das relevante Gen, die Variante, und die Zygote. Bei auffälligen Befunden wurden Kurzkommentare hinzugefügt.

Alle genetischen Befunde wurden gruppiert in „unauffällig“, „Varianten, die wahrscheinlich nicht für Hypercholesterinämie relevant sind“, „möglicherweise für Hypercholesterinämie relevante Varianten“ und „familiäre Hypercholesterinämie“.

2.1.3 Kennzahlen und Verteilung der Ergänzungsbefunde

Im Rahmen der Initiative wurden folgende Kennzahlen erhoben: Allgemeine Informationen, Verteilung der Ergänzungsbefunde, Alter eingeschlossener Patientinnen und Patienten, Akzeptanz und Feedback der Einsendenden, ausgelöste weiterführende diagnostische Aktivitäten wie DLCN-Score und gendiagnostische Untersuchungen.

Tabelle 2 zeigt die dokumentierten Werte, deren Quelle beziehungsweise deren Berechnung. Darüber hinaus wurde über FH STATS die Verteilung der Ergänzungsbefunde auf Fachgebiete nachverfolgt. Die Quelle FH STATS wird im Kapitel „2.1.5 Statistik“ beschrieben.

Tabelle 2: Definition erhobener Werte, deren Bezeichnung sowie Quelle und/ oder Berechnung

Kategorie	Bezeichnung	Quelle/Berechnung
Allgemein		
Anzahl untersuchter Proben	Wert 0	FH STATS
Anzahl an Cholesterinuntersuchungen	Wert 1	FH STATS
Anzahl untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 2	FH STATS
Anzahl doppelt untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 3	FH STATS
Anzahl dreifach untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 4	FH STATS
Anzahl vierfach untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 5	FH STATS
Anzahl fünf- oder mehrfach untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 6	FH STATS
Ergänzungsbefunde, n (%)	Werte 7, 7.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 7}}{\text{Wert 1}}$
Anzahl Patientinnen und Patienten, die Ergänzungsbefunde auslösten	Werte 8, 8.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 8}}{\text{Wert 2}}$
Patientinnen und Patienten, die Ergänzungsbefunde auslösten		
Durchschnittliche LDL-C-Werte (gesamt/ männlich/ weiblich)	Werte 10, 11, 12	FH STATS
Durchschnittliche TC-Werte (gesamt/ männlich/ weiblich)	Werte 13, 14, 15	FH STATS
Verteilung der Ergänzungsbefunde		
Grenzwerte Kategorie 1 (<18 Jahre: LDL-C $\geq$ 140 mg/dl, TC $\geq$ 200 mg/dl; $\geq$ 18/ $\leq$ 60 Jahren: LDL-C $\geq$ 190 < 250 mg/dl, TC $\geq$ 250 < 310 mg/dl)		
Gesamt, n (%)	Werte 16, 16.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 16}}{\text{Wert 7}}$
Erwachsene mit hinreichendem Verdacht, n (%)	Werte 17, 17.1/ 17.2	FH STATS, $\frac{\text{Wert 17}}{\text{Wert 16'}}$, $\frac{\text{Wert 17}}{\text{Wert 7}}$
Kinder mit dringendem Verdacht, n (%)	Werte 18, 18.1/ 18.2	FH STATS, $\frac{\text{Wert 18}}{\text{Wert 16'}}$, $\frac{\text{Wert 18}}{\text{Wert 7}}$

Anteil LDL-C-Untersuchungen, n (%)	Werte 19, 19.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 19}}{\text{Wert 16}}$
Anteil TC-Untersuchungen, n (%)	Werte 20, 20.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 20}}{\text{Wert 16}}$
Grenzwerte Kategorie 2 ($\geq 18/ \leq 60$ Jahren: LDL-C ≥ 250 mg/dl, TC ≥ 310 mg/dl)		
Erwachsene mit dringendem Verdacht (=gesamt)	Wert 21	FH STATS
Anteil LDL-C-Untersuchungen, n (%)	Werte 22, 22.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 22}}{\text{Wert 21}}$
Anteil TC-Untersuchungen, n (%)	Werte 23, 23.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 23}}{\text{Wert 21}}$
Alter		
Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, n (%)	Werte 24, 24.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 24}}{\text{Wert 2}}$
Patientinnen und Patienten $\geq 18 \leq 60$ Jahre, n (%)	Werte 25, 25.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 25}}{\text{Wert 2}}$
Durchschnittsalter (gesamt/ weiblich/ männlich, in Jahren)	Werte 26, 27, 28	FH STATS
Akzeptanz und Feedback		
Anzahl Einsendende SYNLAB MVZ Weiden GmbH, n (%)	Werte 29, 29.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 29}}{\text{Wert 29}}$
Aus FH ALERT ausgetretene Einsendende, n (%)	Werte 30, 30.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 30}}{\text{Wert 29}}$
Alarmierte Einsendende		
Einsendende mit mindestens einem Ergänzungsbefund, n (%)	Werte 31, 31.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 31}}{\text{Wert 29}}$
Ergänzungsbefunde pro Einsendende, (gesamt/ alarmierte Einsendende)	Werte 32, 32.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 32}}{\text{Wert 31}}$
Einsendende mit ≥ 10 Ergänzungsbefunden (Opt-in, kumuliert), n (%)	Werte 33, 33.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 33}}{\text{Wert 31}}$
Einsendende mit $\geq 5 \leq 9$ Ergänzungsbefunden (Opt-in, kumuliert), n (%)	Werte 34, 34.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 34}}{\text{Wert 31}}$
Einsendende mit $\geq 3 \leq 4$ Ergänzungsbefunden (Opt-in, kumuliert), n (%)	Werte 35, 35.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 35}}{\text{Wert 31}}$
Anzahl Anrufe, n	Wert 36	= Wert 37 + 38 + 39
Positive Reaktion, n (%)	Werte 37, 37.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 37}}{\text{Wert 36}}$
Negative Reaktion, n (%)	Werte 38, 38.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 38}}{\text{Wert 36}}$
Undifferenzierte Reaktion, n (%)	Werte 39, 39.1	FH STATS, $\frac{\text{Wert 39}}{\text{Wert 36}}$
DLCN-Score (online)		
Neue Besuchende, n	Wert 40	Google Analytics (G.A.)
Wiederkehrende Besuchende, n (%)	Werte 41, 41.1	G.A., $\frac{\text{Wert 41}}{\text{Wert 40}}$
Ausgefüllte Fragebögen, n (%)	Werte 42, 42.1	G.A., $\frac{\text{Wert 42}}{\text{Wert 40}}$
Ausgefüllte Fragebögen mit einem Score > 3, n (%)	Werte 43, 43.1	G.A., $\frac{\text{Wert 43}}{\text{Wert 40}}$
Genetische Untersuchungen (15.03.2018-31.12.2018)		
Angeforderte Testsets	Wert 44	FH STATS
Anzahl Testset anfordernder Einsendende	Wert 45	FH STATS

Zurückgesendete Testsets, n (%)	Werte 46, 46.1	ZHMA, $\frac{\text{Wert 45}}{\text{Wert 44}}$
---------------------------------	----------------	---

2.1.4 Bewertung von FH ALERT durch Expertinnen und Experten

2.1.4.1 Einordnung und Zielsetzung

Neben einer vorwiegend quantitativen Auswertung der Initiative FH ALERT – mit Ausnahme der vom Callcenter dokumentierten Kritik seitens der Einsendenden – wurden qualitative Einschätzungen von Expertinnen und Experten erfragt.

Ziel dieser Interviews war einerseits die Bewertung der Initiative FH ALERT aus einer anderen Perspektive und andererseits die Vervollständigung des Feedbacks durch Einbezug der Meinungen von Expertinnen und Experten. Im Kern sollte die Frage nach dem Erfolg und der Auswirkung des Ergebnisses beantwortet werden.

2.1.4.2 Studienpopulation

Entscheidende Kriterien bei der Wahl der Befragten waren Qualifikation/ Bildungsgrad und Expertise bezüglich des Projekts.

Qualifikation/Bildungsgrad:

Ein Masterabschluss galt daher als Mindestanforderung.

Expertise:

Das zweite Einschlusskriterium bezog sich auf das Wissen in Bezug auf die Initiative. Grundvoraussetzung war daher ein aktives strategisches und/oder operatives Mitwirken bei FH ALERT.

Zwischen den Befragten erfolgte keine Differenzierung hinsichtlich Art, Inhalt, Umfang und Formulierung der Fragen.

2.1.4.3 Fragebogenentwicklung

Die Konstruktion des Fragebogens fokussierte das Erreichen der anfänglich definierten Zielstellung.

Hinsichtlich Struktur wurde zunächst der Umfang festgelegt und die Dauer zur Beantwortung abgeschätzt. Aufgrund der gewählten Studienpopulation und deren anzunehmender hoher zeitlicher Belastung im Alltag wurde der Fragebogen auf neun Fragen begrenzt. Die Beantwortung sollte maximal zehn Minuten in Anspruch nehmen. Um diese Vorgaben erreichen zu können, wurden acht geschlossene und nur eine offene Frage gestellt. Bei Zustimmung zur Beantwortung waren die acht geschlossenen Fragen obligatorisch, wohingegen die offene Frage optional beantwortet werden konnte. Die Literatur finden sich drei verschiedenen Typen geschlossener Fragen:

- Identifikationstyp:
Identifizierung einer bestimmten Tatsache
- Selektionstyp:
Beurteilung/Einschätzung einer Situation aufgrund von mindestens zwei Antwortalternativen

- Ja-Nein-Typ:
Ausschließlich Ja oder Nein stehen als Antwortmöglichkeiten zur Wahl ²⁵

Die Befragung der Expertinnen und Experten zielte auf die Einschätzung der Situation rund um FH ALERT ab, daher wurden Fragen des Selektionstyps verwendet.

Zur inhaltlichen Eingrenzung des Themas wurden im ersten Schritt Fragekategorien festgelegt und umrissen:

- FH ALERT:
Hier sollte die Initiative und deren Systematik eingeordnet werden.
- Ergebnis:
In diesem Teil sollte das Ergebnis der Initiative hinsichtlich der vorherigen Erwartungen eingestuft werden.
- Ausblick:
Im Fokus standen die Auswirkung und Weiterführung von FH ALERT sowie die zukünftige Rolle des Labors.
- Einschätzung (optional):
Hierbei handelte es sich um die offene Frage, die die Möglichkeit zur persönlichen Einschätzung bietet.

Im Anschluss fand eine Gewichtung der einzelnen Blöcke und die stichwortartige Formulierung der Fragen statt:

- 3 Fragen zu FH ALERT:
 - Bewertung von Idee, Organisation, Umsetzung, Ablauf, Ergebnis und Potenzial von FH ALERT
 - Beschreibung der Initiative FH ALERT anhand acht vorgegebener Antwortmöglichkeiten, die ausgewogen positiv und negativ waren und von denen drei angekreuzt werden sollten
 - Bewertung der Systematik von FH ALERT
- 2 Fragen zum Ergebnis:
 - Einschätzung zu versendeten Ergänzungsbefunden und daraus statistisch identifizierten von Patientinnen und Patienten mit FH
 - Einschätzung der Reaktionen der Einsendenden
- 3 Fragen zum Ausblick:
 - Auswirkung von FH ALERT auf Verhaltensänderung bei Ärztinnen und Ärzten
 - Format der Weiterführung von FH ALERT
 - Zukünftige Rolle des Labors
- 1 Frage zur Einschätzung (optional):
 - Freiwillige Einschätzung zu dem Thema möglich

Auf Basis dieser Grundlage wird der folgende Fragebogen entwickelt:



Expertenbefragung zur Bewertung der Initiative FH ALERT

Kategorie	Frage
1. FH ALERT	1.1. Wie bewerten Sie die Initiative FH ALERT insgesamt? (Idee, Organisation, Umsetzung, Ablauf, Ergebnis, Potenzial) ☐ hervorragend ☐ gut ☐ durchschnittlich ☐ weniger gut ☐ nicht tragbar
	1.2. Bitte wählen Sie <u>drei</u> der folgenden Möglichkeiten um die Initiative FH ALERT zu beschreiben: ☐ bahnbrechend ☐ hält von der tatsächlichen Arbeit ab ☐ innovativ und richtungsweisend ☐ interessant und lehrreich ☐ verärgert Kunden/Einsender ☐ nicht notwendig ☐ originell ☐ zu aufwendig
	1.3. Wie bewerten Sie die Systematik mit Ergänzungsbefunden Ärzte auf bestimmte Indikationen aufmerksam zu machen? ☐ sehr gut ☐ gut ☐ durchschnittlich ☐ weniger gut ☐ schlecht
2. Ergebnis	2.1. Durch von FH ALERT wurden Einsendern der SYNLAB im Zeitraum von drei Monaten in der Oberpfalz 3.512 Ergänzungsbefunde zugesendet. Statistisch gesehen wurde etwa 210 FH Patienten identifiziert. Diese Erkenntnis hat Ihre Erwartung: ☐ deutlich übertroffen ☐ übertroffen ☐ erfüllt ☐ annähernd erfüllt ☐ nicht erfüllt

SYNLAB Holding Deutschland GmbH · Gubener Straße 39 · 86156 Augsburg · Germany
 Geschäftsführer: Mathieu Floreani · Doris Schlieszeit · Dr. Christoph Mahnke
 Eingetragen im Handelsregister des Amtsgerichts Augsburg: HRB 24496 · USt-Identnummer DE267015636
 Uni Credit Konto 388773189 · BLZ 600 202 90 · IBAN DE 47 6002 0290 0388 7731 89 · SWIFT-Code HYVEDEMM473

Abbildung 2: Fragebogen zur Befragung von Expertinnen und Experten der Initiative FH ALERT, Seite 1. Abbildung des Originals – dabei wurde keine gendergerechte Sprache verwendet.



	2.2. Nach Auswertung der Telefongespräche reagierten ca. 70 Prozent der befragten Einsender positiv auf FH ALERT. Diese Reaktion hat Ihre Erwartung... ☐ deutlich übertroffen. ☐ übertroffen. ☐ erfüllt. ☐ annähernd erfüllt. ☐ nicht erfüllt.
3. Ausblick	3.1. Bewirkt die nachdrückliche Diagnoseunterstützung seitens des Labors eine langfristige Verhaltensänderung auf Seiten der Ärzte? ☐ ja, ab Start der Initiative ☐ ja, aber nicht aufgrund einer Initiative von drei Monaten ☐ niedergelassene Ärzte verharren in gewohnten Verhaltensmustern ☐ ausgeschlossen 3.2. In welchem Format sollte die Initiative FH ALERT weitergeführt werden? ☐ durchgängig (dauerhaft) ☐ kampagnenartig und redundant (immer zu einer gleichen Phase im Jahr) ☐ gar nicht 3.3. Wie sehen Sie zukünftig die Rolle des Labors in der Patientenversorgung und beim Decision Support? ☐ Lieferung von Messwerten ☐ Lieferung von Messwerten, Hinweisen und Interpretationen ☐ Lieferung von Messwerten, Hinweisen, Interpretationen und Integration klinischer Informationen von Laborwerten
4. Einschätzung (optional)	Hier können Sie Ihre persönliche Einschätzung abgeben

SYNLAB Holding Deutschland GmbH · Gubener Straße 39 · 86156 Augsburg · Germany
 Geschäftsführer: Mathieu Floreani · Doris Schlieszeit · Dr. Christoph Mahnke
 Eingetragen im Handelsregister des Amtsgerichts Augsburg: HRB 24496 · USt-Identnummer DE267015636
 Uni Credit Konto 388773189 · BLZ 600 202 90 · IBAN DE 47 6002 0290 0388 7731 89 · SWIFT-Code HYVEDEMM473

Abbildung 3 Fragebogen zur Befragung von Expertinnen und Experten zur Bewertung der Initiative FH ALERT, Seite 2. Abbildung des Originals – dabei wurde keine gendergerechte Sprache verwendet.

Nach Erstellung des Fragebogens wurden die Antwortfelder in digitale Aktionsschaltflächen transformiert.

2.1.4.4 Durchführung

Die Befragung der Expertinnen und Experten fand im Rahmen eines Interviews statt. Interviews können schriftlich, mündlich, kombiniert und computergestützt erfolgen.²⁶ Hier wurde eine schriftliche, computergestützte Bearbeitung gewählt. Dazu wurden die Fragebögen an die Interviewten gesendet. Nach deren Beantwortung erfolgte die Rücksendung. Die zurückgesendeten Fragebögen wurden gänzlich anonymisiert gesichert. Aufgrund der Art des Interviews besteht hier nur ein sehr geringes Risiko zum Datenverlust oder einer Fehlinterpretation der Antworten.

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte mittels einer summarischen Betrachtung. Dabei werden zu jeder Fragestellung alle Facetten der Antwort aufbereitet und gegebenenfalls graphisch dargestellt.

2.1.5 Statistik

Auswertung der Initiative:

Die angewendete Statistik ist deskriptiv. Neben dem Algorithmus zur Erstellung von Ergänzungsbefunden hat die CSMed GmbH auch das für FH ALERT maßgeschneiderte Dokumentationsprogramm und Statistikmodul zur Auswertung von FH ALERT entwickelt und implementiert. Dieses Programm – FH STATS – diente auch dazu, die Gespräche des Callcenters zu dokumentieren. Alle weiteren Berechnungen wurden mit Microsoft® Excel® 2016 (Version: MSO (16.0.9126.2282) 32-Bit) durchgeführt. Die Online-Nutzung des DLCN-Scores wurde mit Google Analytics dokumentiert.

Expertinnen- und Expertenbewertung:

Die Dokumentation, die Auswertung und die Erstellung der zugehörigen Grafiken der Antworten der Expertinnen und Expertenbefragungen wurden mit Microsoft® Excel® 2016 (Version: MSO (16.0.9126.2282) 32-Bit) durchgeführt.

2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

2.2.1 Grundlage, Vorgehen und regulatorischer Rahmen

Als Grundlage der gesundheitsökonomischen Evaluation dienten Ergebnisse der Pilotinitiative FH ALERT. Dazu gehörte der Aufbau, die Prozesse, die Ergebnisse und auch der regulatorische Rahmen.

2.2.2 Annahmen

Die Annahmen für die gesundheitsökonomische Auswertung sind zur Vereinfachung und Übersichtlichkeit in Tabellenform dargestellt.

Tabelle 3: Annahmen zur gesundheitsökonomischen Auswertung der Pilotinitiative FH ALERT mit nachgeschalteter, leitliniengerechter Therapie.

Kategorie	Thema	Annahme
Grundlagen	Markov-Modell	Das Markov-Modell gilt als gedächtnislos, da der zukünftige Zustand ausschließlich von dem aktuellen, aber nicht von vergangenen Zuständen abhängt.
	Bedingungen	Es wird hier ausschließlich der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik in Betracht gezogen. Potenzielle zukünftige Entwicklungen werden nicht berücksichtigt.
	Sterblichkeitsrate	Die Sterblichkeitsrate der Allgemeinbevölkerung in Deutschland und Norwegen ist ähnlich.
	FH-Diagnose	Klinisch diagnostizierte FH ist gleichwertig zur genetisch diagnostizierten FH.
	Umrechnungsfaktor	Der Umrechnungsfaktor von mmol/l zu mg/dl beträgt 38,67. ²⁷
	Definition von Primär- und Sekundärprävention	In dieser Arbeit werden die Begriffe wie folgt verwendet: Primärprävention Das schließt Patientinnen und Patienten ein, die ausschließlich einen LDL-C- Wert über den hier vordefinierten Grenzwerten haben. Sekundärprävention Das schließt Patientinnen und Patienten ein, die einen LDL-C-Wert über den vordefinierten Grenzwerten und zusätzlich ein nicht fatales KHK- oder CVE-Ereignis erlitten oder einen weiteren Risikofaktor wie Diabetes mellitus oder Hypertonie haben.
Studien- population	Altersspanne	Das Alter der eingezogenen Bevölkerung liegt zwischen 25 und 99 Jahren.
	Adhärenz	Behandelte Patientinnen und Patienten sind adhärent.
	Zielwerterreichung	Alle behandelten Patientinnen und Patienten erreichen die vordefinierten Zielwerte gemäß den ESC/EAS-Leitlinien 2019. ⁸ Trotz der Zielerreichung können sie versterben.
	Verhältnis FH zu gewöhnlicher Hypercholesterinämie	Bei Personen mit LDL-C ≥ 190 mg/dl hat jeder 7. eine reale FH. Gewöhnliche Hypercholesterinämie und FH treten im Verhältnis 6:1 auf. Das heißt, dass einem Patienten/einer Patientin mit FH 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie gegenüberstehen. Diese Annahme beruht auf klinischer Erfahrung.

Patientengruppen	A) Allgemeinbevölkerung B) Unbehandelte Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie (≥ 190 mg/dl), C) Unbehandelte Patientinnen und Patienten mit FH, D) Nach ESC/EAS-Leitlinie von 2019 behandelte Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie, E) Nach ESC/EAS-Leitlinie von 2019 behandelte Patientinnen und Patienten mit FH⁸
LDL-C Werte	Die durchschnittlichen LDL-C-Werte betragen 213 mg/dl bei Männern und 209 mg/dl bei Frauen. Diese basieren auf den Ergebnissen der Pilotinitiative FH ALERT. Der geschlechterübergreifende Durchschnittswert liegt bei 211 mg/dl. ²¹
Verteilung der LDL-C-Werte	Die Verteilung der LDL-C-Werte wird aus den bei FH ALERT erhobenen Daten abgeleitet. Es werden nur Werte berücksichtigt, die größer oder gleich 190 mg/dl sind.
Behandlungsstart	Es sind drei Behandlungsstartpunkte festgelegt: 25, 48 und 60 Jahre; 48 Jahre entspricht dem Durchschnittsalter der FH ALERT-Studienpopulation. ²¹
Ereignisarten und Wahrscheinlichkeiten	Zwei Hauptereignisarten werden berücksichtigt - das Risiko einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und das Risiko eines zerebrovaskulären Ereignisses (CVE). Für jede Patientin und jeden Patienten gibt es vier Wahrscheinlichkeiten für den Gesundheitszustand: I) Fatales KHK- oder CVE-Ereignis II) Nicht-fatales KHK- oder CVE-Ereignis III) Fatales KHK- oder CVE-Ereignis NACH einem solchen nicht-fatalen Ereignis IV) Fatales Ereignis nicht KHK- oder CVE bedingt NACH einem nicht-fatalen KHK/CVE Ereignis (unabhängige Ursache) Die Risikokoeffizienten sind gesondert in Tabelle 4 aufgeführt.
Anzahl nicht-fataler Ereignisse	Bei der Einstufung des Risikos für ein fatales KHK- oder CVE-Ereignis zählt bezüglich vorheriger KHK- oder CVE-Ereignisse ausschließlich, ob eine Vorgeschichte existiert oder nicht. Die Anzahl nicht-fataler KHK- oder CVE-Ereignisse spielt dabei keine Rolle.
Kombination von Risikotypen	Übergänge zwischen verschiedenen Ereignistypen werden nicht berücksichtigt. So können Patientinnen und Patienten mit einem

		nicht-fatalen KHK-Ereignis zukünftig kein nicht-fatales oder fatales CVE-Ereignis erleiden und umgekehrt.
	Kombination der Geschlechter	Aufgrund der deutschen Geschlechterverteilung wird für die geschlechtsübergreifende Analyse ein Männeranteil von 49,3% und ein Frauenanteil von 50,7% zugrunde gelegt. ²⁸ (Stand 2022)
Zielwerte	Leitliniengerechte Zielwertfestlegung	Die Zielwerte werden geringfügig abweichend von den ESC/EAS-Leitlinien 2019 festgelegt: ⁸ - Behandelte Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie in der Primärprävention: 100 mg/dl - Behandelte Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie in der Sekundärprävention: 55 mg/dl - Behandelte Patientinnen und Patienten mit FH in der Primärprävention: 70 mg/dl - Behandelte Patientinnen und Patienten mit FH in der Sekundärprävention: 55 mg/dl ¹⁶
	Zusätzliche Risikofaktoren	- Anteil der Patientinnen und Patienten mit FH ohne zusätzlichen Risikofaktor: 31,8 % - Anteil der Patientinnen und Patienten mit FH und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor: 68,2 %. ¹⁶
	Zielerreichung	Patientinnen und Patienten, die die Zielwerte erreicht haben, werden bei der Berechnung der folgenden Therapiestufen nicht berücksichtigt.
Therapie	Therapieschemata und Berechnung	Therapieschema 1: Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg) Schritt 2) Statine + Ezetimib Schritt 3) Statine + Ezetimib + Bempedoinsäure Therapieschema 2: Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg) Schritt 2) Statine + Ezetimib Schritt 3) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer Schritt 4) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer + Bempedoinsäure Zu Beginn wird die statistische Verteilung der Patientinnen und Patienten ab dem 2. Behandlungsschritt berechnet. Patientinnen und Patienten, die statistisch gesehen die Zielwerte mit nur Bempedoinsäure in der 3. Behandlungsstufe erreichen können, durchlaufen Therapieschema 1. Diejenigen, die mit Bempedoinsäure als 3. Eskalationsstufe die Zielwerte statistisch nicht erreichen können, durchlaufen das Therapieschema 2.

	Behandlung	Es wird immer mit der ersten Therapiestufe begonnen. Im Anschluss werden alle Therapiestufen in aufsteigender Reihenfolge durchlaufen, bis der Zielwert erreicht ist.
	LDL-C-Senkung pro Therapieschritt	Zielwerterreichung in Therapieschema 1: 1) 50 % durch Statin (Rosuvastatin, 40 mg) ¹⁶ 2) 18,5 % durch Ezetimib ¹⁶ 3) 17,5 % durch Bempedoinsäure ²⁹ Zielwerterreichung in Therapieschema 2: 1) 50% durch Statin (Rosuvastatin, 40 mg) ¹⁶ 2) 18,5% durch Ezetimib ¹⁶ 3) 55 % durch PCSK9-Hemmer ³⁰ 4) 17,5 % durch Bempedoinsäure ²⁹
	ICERs pro Therapiestufe	Die ICERs der jeweiligen Therapiestufen beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die mindestens diese Therapiestufe benötigen, um die vordefinierten Zielwerte zu erreichen.
	Anpassung der Lebensqualität	Die Anwendung medikamentöser Therapie wirkt sich nicht auf die Lebensqualität aus.
	Risikoreduktion	Eine Senkung des LDL-C-Wertes um 1 mmol/l (38,67 mg/dl) führt zu einer relativen Verringerung des Risikos für KHK-Ereignisse um 21 % und des Risikos für CVE-Ereignisse um 12 %. ³¹
Kosten	Kosten der Medikamente	Es werden direkte und gerundete jährliche Kosten ohne mögliche Rabatte aus der LAUER-TAXE® verwendet: - 100 € für Statine (Rosuvastatin. 40 mg) - 230 € für Ezetimib - 733 € für Bempedoinsäure - 4.437 € für PCSK9-Hemmer Die Preise sind datiert auf den 15.10.2023.
	Kosten der Diagnostik	Die Diagnostik bei Index- und Kaskadenpatientinnen- und -patienten unterscheidet sich in den Kosten, da bei Indexpatientinnen und -patienten zumindest ein ganzes Gen, bevorzugt ein ganzes Gen-Panel untersucht wird, wohingegen im Falle einer Kaskadenuntersuchung ausschließlich und gezielt die inkriminierte Genvariante analysiert wird. Das verursacht nur ca. 10% der Kosten. Kosten Gendiagnostik bei Indexpatientinnen und -patienten: 2.000 € (Angabe der SYNLAB Holding Deutschland GmbH) Kosten bei Kaskadenpatientinnen und -patienten: 200 €

		Bei konsequentem Kaskadenscreening kommen auf einen Indexfall 8,6 Kaskadenfälle.³² Dieses Verhältnis wird zur Berechnung des Durchschnittspreises für die genetische Untersuchung herangezogen: $(2.000 \text{ €} + (8.6 * 200 \text{ €}) / 9.6 = 387,50 \text{ €}$
	Kosten durch Ereignisse	Es werden nur direkte und auf die Einerstelle gerundete Ereigniskosten berücksichtigt: - fatales KHK-Ereignis, 10.671€; - nicht-fatales KHK-Ereignis, 20.215€; - fatales CVE-Ereignis, 11.874€; - nicht-fatales CVE-Ereignis, 24.044€. Die Berechnung der Ereigniskosten basiert veröffentlichten Daten.³³ Die Kosten der nicht-fatalen Ereignisse (20.215 € und 24.044 €) sind die maximalen Kosten, die durch ein nicht-fatales Ereignis verursacht werden können. Eine Übersicht und Berechnung der Ereigniskosten befindet sich im tabellarischen Anhang in Tabelle 13.
	Diskontierung	Die jährliche Diskontierung wird in den Berechnungen mit einem Satz von 3 % berücksichtigt.

2.2.3 Analyse

Für die gesundheitsökonomische Evaluation der Initiative und der angeschlossenen leitlinienkonformen Therapie wurde ein Markov-Modell konstruiert. Dabei wurde ausschließlich der Gesundheitsstatus der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Analyse einbezogen. Als Ausgangspunkt dienten die Sterblichkeitsraten der Allgemeinbevölkerung aus Deutschland auf Basis der Datenerhebung des Statistischen Bundesamtes aus der Zeitspanne von 2017 bis 2019.³⁴ Auf dieser Grundlage wurden die Risiken für koronare Herzerkrankungen (KHK) und zerebrovaskuläre Ereignisse (CVE) in den Patientinnen- und Patientengruppen A bis E aus Tabelle 3 berechnet. Darüber hinaus wurde die Sterbewahrscheinlichkeit für fatale Ereignisse, die unabhängig von den genannten Ursachen sind, berechnet.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind relevante Risikokoeffizienten in Tabelle 4 und eine schematische Darstellung des Berechnungsschemas in Abbildung 4 im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4: Risikokoeffizienten zur Berechnung der Ereigniswahrscheinlichkeiten.

	Männlich						Weiblich					
	Koronare Herzkrankheit (KHK)			Zerebrovaskuläres Ereignis (CVE)			Koronare Herzkrankheit (KHK)			Zerebrovaskuläres Ereignis (CVE)		
	Fatal	Nicht-fatal	Nicht-fatal zu fatal	Fatal	Nicht-fatal	Nicht-fatal zu fatal	Fatal	Nicht-fatal	Nicht-fatal zu fatal	Fatal	Nicht-fatal	Nicht-fatal zu fatal
Stratum A Allgemeinbevölkerung	0,33*	2,89 ³⁰	1,66*	0,065*	3,31 ³⁰	3,56*	0,33*	2,89 ³⁰	2,64*	0,065*	3,31 ³⁰	2,30*
Stratum B Unbehandelte Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie (≥ 190 mg/dl)	Gleiche Altersstratifizierung von 3,23 bis 1,8 (=Variable M1) ²⁷	2,89 ³⁰	1,44*	(M1-1)*12/21)+1	3,31 ³⁰	2,67*	Gleiche Altersstratifizierung von 3,23 bis 1,54 (=Variable F1) ²⁷	2,89 ³⁰	1,44*	(F1-1)*12/21)+1	3,31 ³⁰	2,67 ³⁰
Stratum C Unbehandelte Patientinnen und Patienten mit FH	Gleiche Altersstratifizierung von 7,5 bis 2,33 (=Variable M2) ³⁵	2,89 ³⁰	1,44*	(M2-1)*12/21)+1	3,31 ³⁰	2,67*	Gleiche Altersstratifizierung von 13,6 bis 0,7 (=Variable F2) ³⁵	2,89 ³⁰	1,44*	(F2-1)*12/21)+1	3,31 ³⁰	2,67 ³⁰
Factors of risk reduction due to therapy (those factors are calculated)												
Stratum D Nach ESC/EAS-Leitlinie von 2019 behandelte Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie	0,79 ^{(213-100)/38,67} =0,5			0,88 ^{(213-100)/38,67} =0,69			0,79 ^{(209-100)/38,67} =0,51			0,88 ^{(209-100)/38,67} =0,7		
Stratum E Nach ESC/EAS-Leitlinie von 2019 behandelte Patientinnen und Patienten mit FH	0,79 ^{(213-70)/38,67} =0,42**			0,88 ^{(213-70)/38,67} =0,62**			0,79 ^{(209-70)/38,67} =0,43**			0,88 ^{(209-70)/38,67} =0,63**		

* Koeffizienten abgeleitet aus Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC)^{30, 36}

** repräsentative Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einem LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl, Koeffizienten für Hochrisikopatientinnen und Hochrisikopatienten werden mit 55 mg/dl als LDL-C-Zielwert berechnet (siehe Annahmen Tabelle 3)

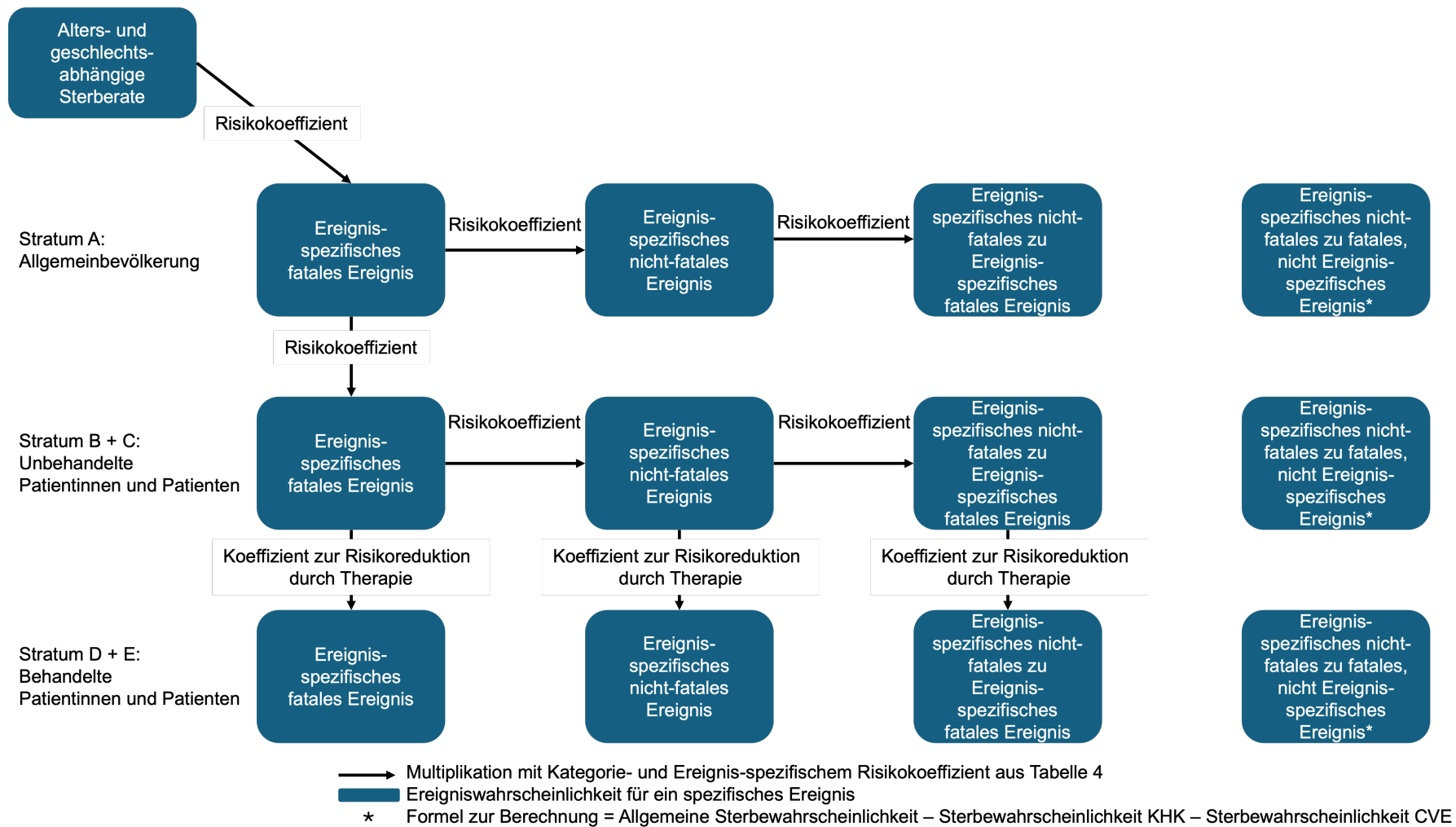


Abbildung 4: Berechnungsschema des Markov-Modells. In jedem einzelnen Stratum wird die Vorgehensweise jeweils pro Ereignistyp (KHK und CVE) und Geschlecht wiederholt.

Grundlegend basiert die Analyse darauf, dass Wahrscheinlichkeiten einzelner Ereignisse mit weiteren Ereignis- und Geschlechts-spezifischen Risikokoeffizienten oder Koeffizienten zur Reduktion des Risikos durch eine Therapie multipliziert werden.

Es existiert die grundlegende alters- und geschlechtsabhängige Sterberate der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Diese wird pro Altersstufe mit dem Risikokoeffizienten für beispielsweise fatale KHK – in diesem Fall 0,33 für beide Geschlechter – multipliziert, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit für fatale KHK-Ereignisse ergibt. Auf Basis dieser Wahrscheinlichkeit wird dann ein weiterer Risikokoeffizient für nicht-fatale KHK-Ereignisse pro Altersgruppe und Geschlecht verwendet, um die Wahrscheinlichkeit für ein nicht-fatales Ereignis zu erhalten. Diese dient wiederum als Ausgangslage, um den Übergang von nicht-fatalen zu fatalen KHK-Ereignissen mit einem weiteren Risikokoeffizienten zu berechnen.

In den Straten B und C, den unbehandelten Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie und FH, dienen die Ereigniswahrscheinlichkeiten für fatale KHK- und CVE-Ereignisse aus Stratum A, der Allgemeinbevölkerung, als Basis zur Kalkulation der stratenspezifischen, fatalen Ereigniswahrscheinlichkeiten. Auch das wird durch die Multiplikation mit einem zugehörigen Risikokoeffizienten ermöglicht. Die Berechnung der nicht-fatalen Ereigniswahrscheinlichkeiten sowie der Wahrscheinlichkeiten ein fatales Ereignis zu erleiden, nachdem ein nicht-fatales Ereignis bereits vorliegt, erfolgt analog zu Stratum A.

In den Straten D und E, den behandelten Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie und FH, wandelt sich das Schema. Hier existiert ein Koeffizient zur therapiebedingten Risikoreduktion pro Krankheitsbild – KHK und CVE – und Geschlecht. Dieser Koeffizient wird mit den Wahrscheinlichkeiten aus den unbehandelten Straten B und C multipliziert, um die jeweilige Ereigniswahrscheinlichkeit nach einer Therapie zu ermitteln.

Die Wahrscheinlichkeit eines fatalen Ereignisses, das nicht in Zusammenhang mit einer KHK oder einem CVE steht, wird in jeder Patientengruppe berechnet, indem die Ereigniswahrscheinlichkeit einer fatalen KHK und die eines fatalen CVE von der allgemeinen Sterbewahrscheinlichkeit subtrahiert wird.

Es folgt ein Vergleich von behandelten mit unbehandelten Patientinnen und Patienten. So werden diejenigen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie – Stratum D versus B – und diejenigen mit FH – Stratum E versus C – gegenübergestellt. Dieser Vergleich betrachtet jede Therapiestufe hinsichtlich folgender Parameter: gewonnene, qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) pro Person, kumulative jährliche Kosten vom Beginn der Behandlung bis zum Tod, Kosteneinsparungen durch vermiedene fatale KHK und CVE-Ereignisse, das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) mit und ohne Gentest sowie die prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung pro Therapieschritt. Die genetische Untersuchung wird dabei gemäß den Annahmen zum einen mit 2.000 € pro Testung und zum anderen mit 387,50 € pro Testung berücksichtigt. Die Zielwerterreichung wird für Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie respektive FH graphisch ausschließlich separiert dargestellt. Zusätzlich wurde die prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung pro Therapieschritt für die beiden folgenden Szenarien berechnet.

Das Ergebnis wird unter Berücksichtigung von zwei unterschiedlichen Szenarien dargestellt:

- 1) Es findet keine genetische Untersuchung statt und alle Patientinnen und Patienten werden entsprechend einer gewöhnlichen Hypercholesterinämie behandelt. Dennoch kommen real auf 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie eine Person mit FH. Der Zielwert für LDL-C ist damit in der Primärprävention 100 mg/dl und in der Sekundärprävention 55 mg/dl.
- 2) Alle Personen werden gendiagnostisch untersucht und korrekt behandelt. Auf 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie kommt eine Person mit FH. Die Zielwerte für Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie sind 100 mg/dl in der Primärprävention und 55 mg/dl in der Sekundärprävention. Die Zielwerte für Personen mit FH sind 70 mg/dl in der Primärprävention und 55 mg/dl in der Sekundärprävention. Die ICERs werden auf zwei Wegen berechnet. Dabei wird mit zwei Optionen des Preises der gendiagnostischen Untersuchung kalkuliert – 387,50 € sowie 2.000 €.

Die Ergebnisse werden als geschlechterübergreifende Durchschnittswerte dargestellt.

Zur Wahrung der Übersichtlichkeit werden aus den Ergebnissen der obigen beiden Szenarien zusätzlich die folgenden Parameter gegenübergestellt: gewonnene QALYs, ICERs ohne genetische Testung, ICERs mit genetischer Testung bei 387,50 € pro Testung, ICERs mit genetischer Testung bei 2.000 € pro Testung und die prozentuale Zielwerterreichung.

Die Datensammlung und die Erstellung der Grundlage zur Evaluation erfolgte mit Microsoft® Excel (Version: 16.68), die Datenanalyse wurde mit R (Version: 4.1.2) von Dr. rer. nat. Alexander Dressel durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Pilotinitiative FH ALERT

3.1.1 Kennzahlen

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Pilotinitiative FH ALERT.

Tabelle 5: Kennzahlen aus der Pilotinitiative FH ALERT und deren Bezeichnungen.

Kategorie	Bezeichnung	Ergebnis
Allgemein		
Anzahl untersuchter Proben	Wert 0	193.715
Anzahl an Cholesterinuntersuchungen	Wert 1	75.431
Anzahl untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 2	60.812
Anzahl doppelt untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 3	7.479
Anzahl dreifach untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 4	2.679
Anzahl vierfach untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 5	274
Anzahl fünf- oder mehrfach untersuchter Patientinnen und Patienten	Wert 6	145
Anzahl Ergänzungsbefunde, n (%)	Werte 7, 7.1	3.512 (4,66)
Anzahl Patientinnen und Patienten, die Ergänzungsbefund auslösten	Werte 8, 8.1	2.846 (4,68)
Patientinnen und Patienten, die Ergänzungsbefunde auslösten		
Durchschnitt LDL-C-Werte in mg/dl (gesamt/männl./weibl.)	Werte 10, 11, 12	211/213/209
Durchschnitt TC-Werte in mg/dl (gesamt/männl./weibl.)	Werte 13, 14, 15	281/284/279
Verteilung der Ergänzungsbefunde		
Grenzwerte Kategorie 1 (<18 Jahre: LDL-C $\geq$ 140 mg/dl, TC $\geq$ 200 mg/dl; $\geq$ 18/ $\leq$ 60 Jahren: LDL-C $\geq$ 190 < 250 mg/dl, TC $\geq$ 250 < 310 mg/dl)		
Gesamt, n (%)	Werte 16, 16.1	3.331 (94,85)
Anzahl Erwachsene mit hinreichendem Verdacht, n (%)	Werte 17, 17.1/ 17.2	3.177 (95,38/ 90,46)
Anzahl Kinder mit dringendem Verdacht, n (%)	Werte 18, 18.1/ 18.2	154 (4,62/ 4,38)
Anteil LDL-C-Untersuchungen, n (%)	Werte 19, 19.1	838 (25,16)
Anteil TC-Untersuchungen, n (%)	Werte 20, 20.1	2.493 (74,84)
Grenzwerte Kategorie 2 ($\geq$ 18/ $\leq$ 60 Jahren: LDL-C $\geq$ 250 mg/dl, TC $\geq$ 310 mg/dl)		
Anzahl Erwachsene mit dringendem Verdacht (=gesamt)	Wert 21	181 (5,15)
Anteil LDL-C-Untersuchungen, n (%)	Werte 22, 22.1	47 (25,97)
Anteil TC-Untersuchungen, n (%)	Werte 23, 23.1	134 (74,03)

Alter		
Anzahl Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, n (%)	Werte 24, 24.1	154 (4,38)
Anzahl Patientinnen und Patienten $\geq 18 \leq 60$ Jahre, n (%)	Werte 25, 25.1	3.358 (95,62)
Durchschnittsalter (gesamt/ männl./ weibl., in Jahren)	Werte 26, 27, 28	48/ 47/ 50
Akzeptanz und Feedback		
Anzahl Einsendende SYNLAB MVZ Weiden GmbH, n (%)	Werte 29, 29.1	1.411 (100)
Aus FH ALERT ausgetretene Einsendende, n (%)	Werte 30, 30.1	200 (14,17)
Alarmierte Einsendende		
Einsendende mit mindestens einem Ergänzungsbefund, n (%)	Werte 31, 31.1	462 (32,74)
Ergänzungsbefunde pro Einsendende, (gesamt/ alarmierte Einsendende)	Werte 32, 32.1	2,49/ 7,60
Einsendende mit ≥ 10 Ergänzungsbefunden (Opt-in, kumuliert), n (%)	Werte 33, 33.1	121 (26,19)
Einsendende mit $\geq 5 \leq 9$ Ergänzungsbefunden (Opt-in, kumuliert), n (%)	Werte 34, 34.1	48 (10,39)
Einsendende mit $\geq 3 \leq 4$ Ergänzungsbefunden (Opt-in, kumuliert), n (%)	Werte 35, 35.1	37 (8,01)
Anzahl Anrufe, n	Wert 36	529
Positive Reaktion, n (%)	Werte 37, 37.1	370 (69,94)
Negative Reaktion, n (%)	Werte 38, 38.1	38 (7,18)
Undifferenzierte Reaktion, n (%)	Werte 39, 39.1	121 (22,87)
DLCN-Score (online)		
Neue Besuchende, n	Wert 40	101
Wiederkehrende Besuchende, n (%)	Werte 41, 41.1	31 (30,69)
Ausgefüllte Fragebögen, n (%)	Werte 42, 42.1	88
Ausgefüllte Fragebögen mit einem Score > 3, n (%)	Werte 43, 43.1	45
Genetische Untersuchungen (15.03.2018-31.12.2018)		
Angeforderte Testsets	Wert 44	93
Anzahl Testset anfordernder Einsendender	Wert 45	60
Zurückgesendete Testsets, n (%)	Werte 46, 46.1	26 (27,96)

3.1.2 Einsendende und Fachgebiete

Innerhalb des Pilotzeitraums wurden beim SYNLAB MVZ Weiden 1.411 Einsendende dokumentiert. 200 und damit 14,17 Prozent der Einsendenden traten im Vorfeld oder im Verlauf der Initiative aus und wollte diesbezüglich keine weiteren Ergänzungsbefunde oder Informationen erhalten. Das bedeutet auch, dass 85,83 Prozent der Einsendenden dauerhaft Teil der Initiative waren. Der Großteil der Einsendenden stammte aus dem klassisch ambulanten Bereich, wohingegen auch eine Minderheit arbeitsmedizinischen Abteilungen oder Einrichtungen aus dem

Gesundheitswesen entsprang. Abbildung 5 zeigt die Verteilung versendeter Ergänzungsbefunde nach Fachgebieten. Nahezu die Hälfte ist der Allgemeinmedizin zugehörig. Es folgen innere Medizin, Pädiatrie, Dialysezentren und Gynäkologie. Unter dem Begriff „andere Fachrichtungen“ sind beispielsweise Endokrinologie, Chirurgie oder Orthopädie zusammengefasst.

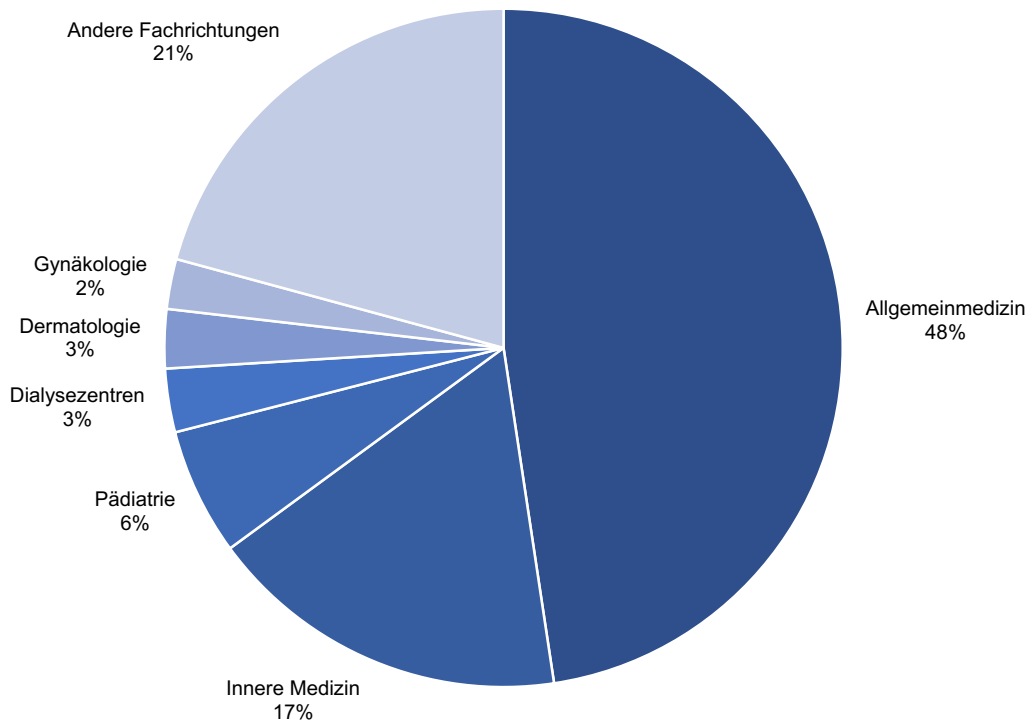


Abbildung 5: Verteilung der Ergänzungsbefunde nach Fachrichtung.

3.1.3 Ergänzungsbefunde

Im Laufe der dreimonatigen Projektlaufzeit wurden im SYNLAB MVZ Weiden GmbH 193.715 Proben analysiert, davon wurde bei 75.431 Proben TC und/ oder LDL-C gemessen. Diese Proben stammten von 60.812 Personen. Die Differenz resultiert aus Mehrfachmessungen bei einzelnen Personen – 7.479 Personen wurden doppelt, 2.679 dreifach, 274 vierfach und 145 fünf- oder mehrfach gemessen. Damit wurde innerhalb des Untersuchungszeitraums TC und/oder LDL-C am vierthäufigsten angefordert. Häufiger waren nur Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH). Aus den durchgeführten TC und/ oder LDL-C Analysen entstammten 3.512 Ergänzungsbefunde. Damit zog etwa jede 20. Untersuchung einen Ergänzungsbefund nach sich. Ausgelöst wurden diese von 2.846 Patientinnen und Patienten. LDL-C löste 885 (= Wert 19 + Wert 22) und damit etwa 25,2 Prozent der 3.512 Ergänzungsbefunde aus. Dabei war es nicht relevant, ob TC im Zuge dieser Untersuchung ebenfalls angefordert wurde und welcher Wert hieraus resultierte. Der durchschnittliche LDL-C Wert der ausgelösten Ergänzungsbefunde lag bei 211 mg/dl. Bei ausschließlicher Betrachtung der Männer ergibt sich ein Durchschnitt von 213 mg/dl und bei Frauen von 209 mg/dl. Gesamtcholesterin verursachte 2.627 (= Wert 20 + Wert 23) und somit etwa 74,8 Prozent der Ergänzungsbefunde. Im Durchschnitt ergaben diese Untersuchungen einen Wert von 281 mg/dl – 284 mg/dl bei Männern und 279 mg/dl

bei Frauen. 94,85 Prozent der Ergänzungsbefunde fielen unter die Grenzwertkategorie 1.

Grenzwertkategorie 1: Kinder mit dringendem Verdacht und Erwachsene mit hinreichendem Verdacht

Innerhalb dieser Kategorie lösten Kinder 154 (4,62 Prozent) und Erwachsene 3.177 (95,38 Prozent) der Ergänzungsbefunde aus. Bezogen auf die Gesamtheit der Ergänzungsbefunde waren 4,38 Prozent auf Kinder zurückzuführen.

Grenzwertkategorie 2: Erwachsene mit dringendem Verdacht

Dieser Kategorie konnten 181 und damit 5,15 Prozent aller Ergänzungsbefunde zugeordnet werden.

Insgesamt wurden ungefähr 25 Prozent der Ergänzungsbefunde durch LDL-C und etwa 75% der Ergänzungsbefunde durch TC ausgelöst. Das Durchschnittsalter der untersuchten Personen lag insgesamt bei 48 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 47 Jahre bei Männern und 50 Jahre bei Frauen.

3.1.4 Akzeptanz und Feedback

Die 1.411 im Pilotzeitraum dem MVZ Weiden zugehörigen Einsendenden hatten durchschnittlich 2,49 Ergänzungsbefunde erhalten. 462 Einsendende (32,74 Prozent) erhielten mindestens einen Ergänzungsbefund. Innerhalb dieser Untergruppe lag der durchschnittliche Wert erhaltener Ergänzungsbefunde bei 7,6. So erhielten 37 Einsendende (8,01 Prozent) dieser Untergruppe drei bis vier Ergänzungsbefunde, 48 Einsendende (10,39 Prozent) vier bis neun Ergänzungsbefunde und 121 Einsendende (26,19 Prozent) waren mit zehn oder mehr dieser Befunde stark frequentiert.

In den Gesprächen mit dem Callcenter wurde die Initiative zu 69,94 Prozent als positiv und zu 7,18 Prozent als negativ bewertet. 22,87 Prozent gaben kein eindeutig positives oder negatives Feedback, deren Meinung war entweder neutral oder undifferenziert.

Alle Einsendenden hatten in den Gesprächen mit dem Callcenter die Möglichkeit, Kritik zu äußern. Die positive Kritik drehte sich hauptsächlich darum, dass die Initiative ein Bewusstsein rund um das Thema FH und Cholesterin im Allgemeinen schafft. Beispiele dafür zeigt in Tabelle 6.

Tabelle 6: Beispiele für positive Äußerungen zu FH ALERT seitens der Einsendenden.

Positive Kritik
„Die Initiative wird als super bezeichnet. Es werde Zeit, dass in Deutschland ein Umdenken beim Thema Cholesterin stattfindet.“
„Die Ergänzungsbefunde wurden dankend in die Diagnostik integriert. Der Arzt denkt deswegen sogar in speziellen Fällen über eine gendiagnostische Untersuchung nach.“
„Aufgrund der Initiative kristallisierten sich einige Risikopatienten heraus, die auch gewillt sind, eine gendiagnostische Untersuchung durchführen zu lassen.“
„Der Arzt war zunächst gegen die Initiative, da seine Patienten durch die Ergänzungsbefunde "Todesangst" hatten. Nach einer Erläuterung erkennt er die Sinnhaftigkeit und will zukünftig bei Risikopatienten zunächst den FH Score anwenden und anschließend entscheiden, wie er weiter verfährt.“

„Obwohl die Ärztin kein Cholesterin behandelt, ist sie durch den Ergänzungsbefund bei einem jugendlichen Patienten aufmerksam geworden.“

Bei den negativen Äußerungen lassen sich auf den ersten Blick die zwei großen Kritikpunkte erkennen. Zum einen steht das medizinische Fachpersonal zeitlich so unter Druck, dass der Einbezug der Ergänzungsbefunde nicht möglich ist. Zum anderen kritisierten viele Einsendenden die Papiermenge, die die Ergänzungsbefunde verursachen. Zusätzlich sehen sich einige Einsendende als falsche Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner beim Thema Cholesterin. Tabelle 7 zeigt Beispiele der negativen Kritik.

Tabelle 7: Beispiele für negative Kritik seitens der Einsendenden.

Negative Kritik	
Kategorie	Äußerungen
Einsendende bewerten das Thema Cholesterin nicht gemäß der aktuellen Leitlinien	„Der Arzt kennt die erhöhten Cholesterinwerte seiner Patienten. Bei der Diagnosestellung fragt er die familiären Hintergründe ab. Eine gendiagnostische Untersuchung seiner Patienten, deren Cholesterinwerte bei 200-300 mg/dl liegen, empfindet er als übertrieben. Eine solche Diagnostik käme bei Werten ab 500 bis 600 mg/dl in Frage. In Deutschland würden die Grenzwerte für Cholesterin ständig nach unten korrigiert werden, in anderen Ländern lägen sie deutlich höher.“
	„Der Arzt empfindet LDL-C Werte von 220-240 mg/dl als wenig dramatisch.“
	„Die Ergänzungsbefunde seien kaum von Bedeutung für die Praxis, da die Blutabnahmen nicht nüchtern stattfinden. Sobald erhöhte Cholesterinwerte festgestellt werden, werden die Patienten an einen Internisten überwiesen.“
Einsendende erachten aufgrund des eigenen, teils fehlerbehafteten Wissens FH ALERT und einhergehende Ergänzungsbefunde als nicht notwendig	„Der Arzt hält gendiagnostische Untersuchungen vorerst nicht für nötig. Dabei hat er nach eigener Aussage bereits mehrere FH Patienten in seiner Praxis, die er nach der Diagnose - ohne Genetik - an einen Spezialisten überweist.“
	„Aufgrund der vorhandenen Kenntnis der Ärzte zum Thema FH seien die Ergänzungsbefunde nicht notwendig.“
	„Der Arzt wählt den Austritt aus der Initiative, da er bereits seit 35 Jahren auch ohne Ergänzungsbefunde zurechtkam.“
	„Aus Sicht des Arztes ist die Familienanamnese bei seinen Patienten ausreichend.“
Einsendende fühlen sich aufgrund ihres Fachgebiets als falsche Kontaktperson beim	„Der Hautarzt wertet zwar die Befunde teilweise mit den Patienten aus, sieht sich jedoch nicht als idealer Ansprechpartner beim Thema Cholesterin und überweist daher zurück an den Hausarzt oder an einen Internisten.“

Thema Cholesterin und FH	„Die Ärztin trat mit der Begründung, sie sei Kinderärztin und alle Patienten seien unter 18 Jahren aus der Initiative aus.“
	„Die Praxis ist auf Rheuma spezialisiert und behandelt daher nicht erhöhte Cholesterinwerte und keine FH.“

3.1.5 Weitere diagnostische Aktivitäten inklusive genetischer Untersuchungen

Aufgrund der Initiative FH ALERT konnten 101 Besuche der Website des DLCN-Scores nachverfolgt werden. 31 Besuchende und damit 30,69 Prozent besuchten die Website wiederholt. Der Fragebogen auf dieser Website wurde 88-mal ausgefüllt, 45 Ergebnisse zeigten ein Wert von ≥ 3 .

Innerhalb des verlängerten Beobachtungszeitraums für genetische Untersuchungen wurden von 60 Einsendenden 93 vorbereitete Testsets bestellt. 26 Testsets wurden zur Probennahme zurückgesendet, das entspricht einer Rücksendequote von etwa 28 Prozent. Zehn der Proben war gänzlich unauffällig, drei weitere zeigten Varianten, die höchstwahrscheinlich nicht mit Hypercholesterinämie in Verbindung gebracht werden können. Acht Proben wiesen Varianten oder Kombinationen von Varianten auf, die als polygene Hypercholesterinämie eingestuft werden konnten. Bei den übrigen fünf Ergebnissen konnte mindestens eine Variante als kausal für FH bestätigt werden. Wie in Tabelle 8 dargestellt, waren darunter drei Mutationen an Genen, die für den LDLR und jeweils eine Mutation an Genen, die für APOB und PCSK9 kodieren.

Tabelle 8: Ergebnis der genetischen Untersuchungen.

Diagnose	Gen	Variante	Zygotie	ACMG ^a Klasse	Bemerkungen
Varianten, die wahrscheinlich nicht für Hypercholesterinämie relevant sind					
	<i>CYP27A1</i>	c.1494G>C, p.(Lys498Asn)	Het ^b	3	Rezessive Mutationen von <i>CYP27A1</i> , die für CTX ^c verantwortlich sind, in der Literatur nicht beschrieben, <i>in silico</i> möglicherweise schädlich, aber Lys498 schlecht konserviert und CTX-Patienten haben typischerweise niedrige bis normale LDL-C ³⁷
	<i>NPC1L1</i>	c.448C>T, p.(Leu150Phe)	Het	3	Leu150 niedrig konserviert, nicht in Mutationsdatenbanken enthalten, nicht in der Literatur beschrieben, <i>in silico</i> gutartig
	<i>NPC1L1</i>	C1496C>T, p.(Thr499Met)	Het		Thr499 niedrig konserviert, pathogen nach HGMD ^d , Funktionsverlustvariante, verminderte intestinale Cholesterinabsorption ^{38, 39}
Möglicherweise relevant für Hypercholesterinämie					
Genetische HC	<i>APOE</i>	c.526C>T, p.(Arg176Cys)	APOE2/3		Typ III HLP ^e ?
Genetische HC	<i>APOE</i>	c.388T>C, p.Cys130Arg	APOE3/4		LDL-C durch apoE4 erhöht ⁴⁰
	<i>ABCG5</i>	c.431T>C, p.(Val144Ala)	Het	3	Val144 stark konserviert, geringe Häufigkeit, befindet sich in der "P-Schleife" enthaltenden Nukleosidtriphosphat-Domäne von ABCG8, <i>in silico</i> krankheitsauslösend, keine Berichte in der Literatur, erhöhte Cholesterinabsorption?
	<i>DHCR24</i>	c.231+19G>C, p.(?)	Het	3	Intronische Variante, <i>in silico</i> Vorhersage des abweichenden mRNA-Spleißens, keine Berichte in der Literatur.
	<i>PCSK 9</i>	c.1327G>A, p.(Ala443Thr)	Het	3	Ala443 schlecht konserviert, kein Zusammenhang mit erhöhtem LDL-C ⁴¹
Genetische HC	<i>ABCG8</i>	c.712G>A, p.(Glu238Lys)	Het	3	Glu238 stark konserviert, befindet sich in der "P-Schleife" enthaltenden Nukleosidtriphosphat-Domäne"

					von <i>ABCG8</i> , <i>in silico</i> krankheitsauslösend, Verlust der Akzeptor-Spleißstelle von Exon 6, keine Berichte in der Literatur, erhöhte Cholesterinabsorption?
Genetische HC	<i>APOE</i>	c.526C>T, p.(Arg176Cys)	APOE2/3		Typ III HLP?
	<i>ABCG8</i>	c.1832G>A, p.(Arg611Lys)	Het	3	Arg611 schlecht konserviert, erhöhte Cholesterinaufnahme?
Genetische HC	<i>SORT1</i>	c.43C>T, p.(Pro15Ser)	Het	3	Pro155 schlecht konserviert, nicht in Mutationsdatenbanken enthalten, geringe Allelhäufigkeit, <i>in silico</i> umstritten
	<i>CYP27A1</i>	c.4391G>A, p.(Arg164Gln)	Het	3	Arg164 hoch konserviert, <i>in silico</i> umstritten, geringe Allelhäufigkeit, in der Literatur nicht beschrieben
Genetische HC	<i>APOE</i>	c.388T>C, p.Cys130Arg, c.137T>C, p.(Leu46Pro)	APOE3/4 P		ApoE-Pittsburg, möglicherweise mit der Alzheimer-Krankheit assoziiert ^{42, 43} , Zusammenhang mit Cholesterin unklar
Genetische HC	<i>ABCG8</i>	c.1083G>A, p.(Trp361*)	Het.		Verursacht eine Stoppung der Übersetzung, kausal bei rezessiver Sitosterolämie ^{44, 45} , erhöhte Cholesterinaufnahme?
	<i>APOE</i>	c388T>C, p.(Cys130Arg)	APOE3/4		LDL-C durch apoE4 erhöht ⁴⁰
	<i>APOB</i>	c.3337G>C, p.(Asp1113His)	Het	3	Asp1113 schlecht konserviert, <i>in silico</i> umstritten, p.Arg1164Thr in der Nähe, die in einer Veröffentlichung als kausal angesehen wird ⁴⁶
Genetische HC	<i>NPC1L1</i>	Haplotype c.529G>A p.Val177Ile, c.661C>T p.(His221Tyr) c811_812delGCinsTT p.(Ala271Phe)	Het	3	c.529G>A und c.661C>T werden mit hohem HDL-C und TC in Verbindung gebracht ⁴⁷
Familiäre Hypercholesterinämie					
Het FH	<i>ABCG5</i>	c.1829A>C, p.(Glu610Ala)	Het	3	Niedrige Frequenz, <i>in silico</i> krankheits-verursachend, hohe Cholesterinaufnahme?
	<i>APOB</i>	c.2630c>T, p.(Pro877Leu)	Het	3	Pro877 stark konserviert, in <i>silico</i> krankheitsverursachend, keine Berichte in der Literatur, Bindungsmangel von Apo B-100?

Het FH	<i>PCSK9</i>	c.60_65dupGCTGCT, p.(Leu22_Leu23dup)	Het	3	Variante des Funktionsgewinns ^{48, 49}
	<i>APOE</i>	c388T>C, p.(Cys130Arg)	APOE3/4		LDL-C durch apoE4 erhöht ⁴⁰
Het FH	<i>LDLR</i>	c.190+4_190+7del, p.?	Het	3	Löschen von 4 Basenpaare innerhalb des Donor-Spleißes von Exon 4, die laut <i>In silico</i> Vorhersage wahrscheinlich ein abweichendes Spleißen der <i>LDLR</i> mRNA verursacht, einzelne Basenveränderungen bei c.190+4 und c.190+5, die bei HGMD ^d als pathogen aufgeführt sind, abweichendes Spleißen dieser Varianten experimentell nachgewiesen ⁵⁰
	<i>APOB</i>	c.6639_6641del, p.(Asp2213del)	Het	3	Variante zuvor bei einem Patienten mit FH entdeckt, Kausalität noch umstritten ^{46, 51}
	<i>APOB</i>	c.9242G>A, p.(Ser3081Asn)	Het	3	Bedeutung der Variante unklar ⁵²
Het FH	<i>LDLR</i>	c.798T>A, p.(Asp266Glu)	Het		Asp266 hoch konserviert, krankheitsverursachend nach HGMD ^d und Clinvar, kausal nach der Literatur ^{53, 54}
Het. FH	<i>LDLR</i>	c.10_delinsCGGGGGCTG GAAATTGCGCTGGACCG TCGCC, c.10_delins31 p.(Trp4_Ala13delinsArgGly LeuGlu IleAlaLeuAspArgArg), p.(Trp4_Ala13delins10)	Het	4	Austausch von 10 Aminosäuren im Exon 1, in silico pathogen, weder in der Literatur noch in Datenbanken beschrieben, mehrere Basenveränderungen wurden als pathogen an der Position c.28 beschrieben; sie ersetzen Trp10 (das auch von der aktuellen Mutation betroffen ist) durch andere Aminosäuren ^{53, 55}
	<i>APOE</i>	c388T>C, p.(Cys130Arg)	APOE3/4		LDL-C durch apoE4 erhöht ⁴⁰

Zur besseren Lesbarkeit sind die relevanten Abkürzung der Tabelle 8 zusätzlich zum Abkürzungsverzeichnis hier wiederholt dargestellt:

a ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics

b Het: heterozygot

c CTX zerebrotendinöse Xanthomatose (cerebrotendinous xanthomatosis)

d Datenbank für menschliche Genmutationen (Human Gene Mutation Database)

e HLP: Hyperlipoproteinämie

3.1.6 Einschätzung durch Expertinnen und Experten

3.1.6.1 Studienpopulation

Für die Expertenbefragung zur Initiative FH ALERT wurden sieben Expertinnen und Experten – drei davon weiblich und vier männlich – identifiziert. Alle haben einer Befragung zugestimmt und den zugesendeten Fragebogen beantwortet. Damit ergibt sich eine Antwortrate von 100 Prozent. Drei Personen haben eine freiwillige Einschätzung abgegeben.

3.1.6.2 Initiative FH ALERT

Die Initiative FH ALERT wurde insgesamt, angefangen von der Idee, über die Umsetzung, den Ablauf, das Ergebnis und das Potenzial, fünfmal als gut und zweimal als hervorragend bewertet. Eine detailliertere Betrachtung bestätigt diesen Eindruck, da bei 19 der 21 Stimmen die Beschreibungen innovativ und richtungsweisend, interessant und lehrreich, originell sowie bahnbrechend ausgewählt wurden. Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, attestieren lediglich zwei Stimmen der Initiative, zu aufwendig zu sein.

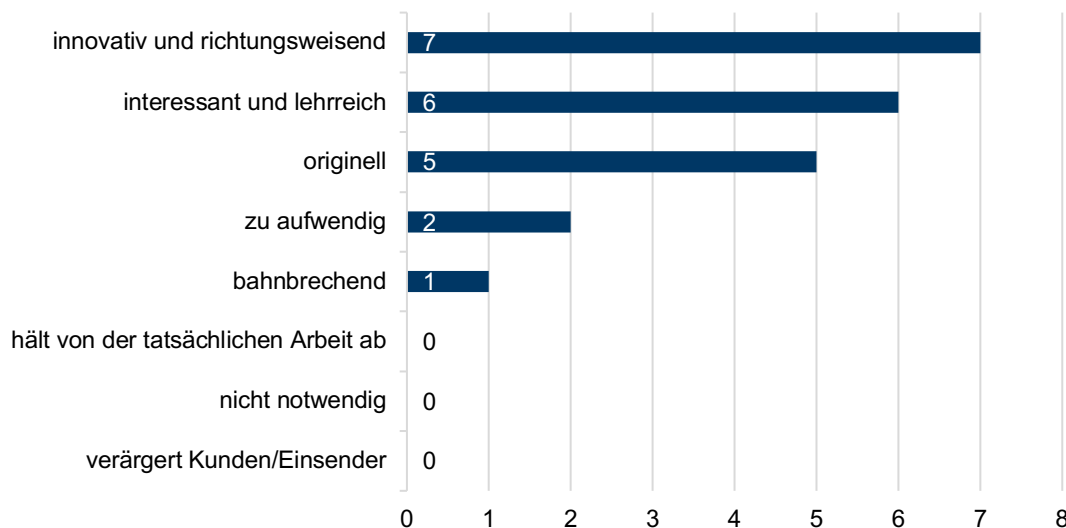


Abbildung 6: Bewertung der Initiative FH ALERT von Expertinnen und Experten.

Das FH ALERT zugrunde gelegte System, Einsendende per Ergänzungsbefund auf ein spezifisches Krankheitsbild aufmerksam zu machen, wurde dreimal mit gut und viermal mit sehr gut bewertet.

Die Erwartungen an das Ergebnis der Initiative, insbesondere die Anzahl von 3.512 Ergänzungsbefunden und die daraus resultierenden theoretisch identifizierten Patientinnen und Patienten mit FH, wurde einmal nicht erfüllt.

Die Auswirkungen der Initiative auf die Verhaltensänderung der Einsendende schätzten die Expertinnen und Experten differenziert ein. Zwei Expertinnen und Experten zweifelten an einem Wandel, da aus ihrer Sicht niedergelassene Ärztinnen und Ärzten in gewohnten Verhaltensmustern verharrten und daraus folgend ein Aufbrechen dieser Muster sich als schwierig gestaltete. Die übrigen Stimmen überzeugte, dass durch die Initiative eine eben solche Veränderung möglich ist, wohingegen viermal eingeschränkt wurde, dass das nicht auf Basis einer

dreimonatigen Pilotphase geschehen kann. Folglich votierten die Expertinnen und Experten einstimmig, dass die Initiative kampagnenartig und wiederholt werden sollte.

In Einklang mit der Intention von FH ALERT fiel die Einschätzung über die zukünftige Rolle des Labors aus. Dabei geht niemand davon aus, dass die Zukunft des Labors darin liegt, ausschließlich Messwerte an Einsendende zu liefern. Vielmehr sollen neben Messwerten auch noch Hinweise und Interpretationen geliefert werden. Sechs Expertinnen und Experten gehen noch einen Schritt weiter und sehen neben der Lieferung von Messwerten, Hinweisen und Interpretationen noch die Integration klinischer Informationen mit Laborwerten als zukunftsweisend.

Drei Expertinnen und Experten – hier in Tabelle 9 beschrieben mit den römischen Zahlen I, II und III – gaben eine optionale und frei geschriebene Einschätzung zur Initiative, deren Ablauf und Ergebnis ab. Der grundlegende Tenor spiegelt die positiven Resultate der Umfrage wider. Es zeigt sich jedoch auch, dass es Möglichkeiten gibt, das Verfahren zu optimieren und dass Lehren aus der Pilotphase gezogen werden können.

Tabelle 9: Kommentare der Expertinnen und Experten zur Initiative FH ALERT

Expertin/ Experte	Kommentare
I	- Es braucht Zeit, wir müssen hier realistisch bleiben. - Weiterführende Diagnostik angegangen: da hätte ich etwas mehr erwartet aus dem Weiden Piloten. Aber auch da braucht es Zeit. - Ich war überrascht, dass es Ärzte gab, die nicht mindestens einen Alarm hatten. Wäre wichtig da zu wissen, ob dies mit der Anzahl der Einsendungen korreliert. - Meiner Einschätzung nach gibt es bei den Allgemeinmedizinerinnen und auch bei den hausärztlich tätigen Internisten durchaus Kollegen, die sehr umsichtig vorgehen und Laborwerte berücksichtigen. - Ich denke es fehlt an der Zeit und der Systematik, wenn man bedankt, wieviel Zeit pro Fall ein GP mit 1500 Scheinen und ca. min. 50 Patienten pro Tag hat. - Ich denke die Zukunft könnte in generellen ALERT Systemen liegen, wenn sie benutzerfreundlich aufgemacht sind. - Cholesterin oder LDL-C ist kein Thema, was man als GP wählt, wenn es um Weiterbildungsangebote geht. - Aus der FH ALERT Nutzung Schlüsse zu ziehen, wer Diagnostik einleitet, ist nur begrenzt reliabel. Da loggen auch viele nur mal „zum Hereinsehen“ und Industriemitarbeiter ein. - Man sollte erwägen, die DEGAM vom Top Level einzubinden. - Aus einzelnen Gesprächen ist mir klar geworden, wie unklar viele Ärzten FH noch ist. - Stete Arbeit ist nötig. Ausdehnung von FH ALERT auf ganz Deutschland scheint mir aufgrund von Kosten, Logistik etc. zunächst nicht machbar.

	- Wir benötigen in Deutschland eine engagierte Patientenorganisation, die 1:250 stärker medial ins Spiel bringt und auch damit Ärzte erreicht.
II	Gute Idee, weitestgehend professionell umgesetzt. Enttäuscht hat mich die Indolenz der Einsender. Was mir fehlte, war die zeitnahe Aufbereitung der Ergebnisse, die den beteiligten Labors, aber auch den Einsendern zurückgespielt werden sollten (Bsp.: x-mal Alarm ausgelöst, x-mal Genetik angefordert, davon hatten x Patienten eine FH, ggf. noch aufbereitet in Form eines Case reports, damit den Einsendern die Relevanz klar wird).
III	Bisher ungenutzte Möglichkeit des Labors als Stakeholder im Gesundheitswesen werden erstmals systematisch genutzt. Allgemein: Verstärkte Wahrnehmung, Sichtbarkeit der Rolle des Labors im medizinischen Entscheidungsprozess.

3.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

Aus der gesundheitsökonomischen Evaluation der Initiative FH ALERT resultieren die Ergebnistabellen 10 und 11. Sie zeigen eine Übersicht der berechneten Ergebnisse in den folgenden Kategorien: gewonnene QALYs, kumulierte Therapiekosten, Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse, ICERs ohne genetische Testung, ICERs mit genetischer Testung und LDL-C-Zielwerterreichung pro Therapieschritt. Zusätzliche ist die LDL-C-Senkung pro Therapieschritt differenziert nach gewöhnlicher Hypercholesterinämie und FH in den Abbildungen 7, 8 und 9 graphisch dargestellt. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse für QALYs, ICERs und LDL-C-Zielwerterreichung aus den Tabellen 10 und 11 direkt gegenübergestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation. Szenario: Es findet keine gendiagnostische Untersuchung statt und alle Patientinnen und Patienten werden entsprechend einer gewöhnlichen Hypercholesterinämie behandelt. Dennoch kommen real auf 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie eine Person mit FH. Der Zielwert für LDL-C ist damit in der Primärprävention 100 mg/dl und in der Sekundärprävention 55 mg/dl. Dargestellt sind: gewonnenen QALYs, kumulierten Jahrestherapiekosten ab Therapiestart, Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse, ICERs und die aufsummierte prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung nach jedem Therapieschritt.

	Start Therapie	QALYs und Kosten (in 1.000 €, diskontiert und ausschließlich therapiebezogen)						ICERs (in 1.000 €/QALY)		LDL-C-Zielwerterreichung (in %)			
Therapievergleich	Alter	Geschlechterübergreifender Durchschnitt								Prim. Sek.			
		Gewonnene QALYs	Kumulierte Jahrestherapie-kosten	Vermiedene Ereigniskosten	ohne genetische Testung	Prävention							
						Statine vs. unbehandelt	25	3,26	2,61	2,17	0,80	36,7	
	48	2,89	2,03	3,72	0,70								
	60	2,33	1,61	4,67	0,69								
(Stat. + Eze.) vs. unbehandelt	25	3,61	6,94	2,42	1,92	89,0		0					
	48	3,18	5,43	4,19	1,71								
	60	2,62	4,31	5,22	1,65								
(Stat. + Eze. + Bemp.-säure/ PCSK9i) vs. unbehandelt	25	4,05	4,40	27,95	125,63	3,09	3,39	6,90	28,54	+9,8	+1,1	0	+98,9
	48	3,57	3,85	21,96	98,93	5,37	5,90	6,15	25,69	99,9		98,9	
		60	2,99	3,29	17,46	78,87	6,71	7,36	5,85				
(Stat. + Eze. + PCSK9i + Bemp.-säure) vs. unbehandelt	25	-	4,48	-	145,01	-	3,47	-	32,40	-	100	-	100
	48	-	3,94	-	114,26	-	6,02	-	29,03				
		60	-	3,32	-	91,08	-	7,51	-				

Legende:

Grüne Ergebniszfelder: Therapieschema 1 (maximal drei Therapieschritte: Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure)

Blaue Ergebniszfelder: Therapieschema 2 (maximal vier Therapieschritte: Statine, Ezetimib, PCSK9i, Bempedoinsäure)

Ergebniszfelder ohne farblichen Hintergrund: gelten für beide Therapieschemata

Tabelle 11: Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation. Szenario: Alle Personen werden gendiagnostisch untersucht und korrekt behandelt. Auf 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie kommt eine Person mit FH. Die Zielwerte für Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie sind 100 mg/dl in der Primärprävention und 55 mg/dl in der Sekundärprävention. Die Zielwerte für Personen mit FH sind 70 mg/dl in der Primärprävention und 55 mg/dl in der Sekundärprävention. Die ICERs werden auf zwei Wegen berechnet. Dabei wird mit zwei Optionen des Preises der gendiagnostischen Untersuchung kalkuliert – 387,50 € sowie 2.000 €. Dargestellt sind: gewonnenen QALYs, kumulierte Jahrestherapiekosten ab Therapiestart, Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse, ICERs und die aufsummierte prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung nach jedem Therapieschritt.

	Start Therapie	QALYs und Kosten (in 1.000 €, diskontiert und ausschließlich therapiebezogen)						ICERs (in 1.000 €/QALY)				LDL-C-Zielwerterreichung (in %)				
Therapievergleich	Alter	Geschlechterübergreifender Durchschnitt														
		Gewonnene QALYs	Kumulierte Jahrestherapie-kosten		Vermiedene Ereigniskosten	mit genetischer Testung (387,50€/Test)		mit genetischer Testung (2.000€/Test)		Prim.	Sek.	Prävention				
Statine vs. unbehandelt	25	3,26	2,61		2,16	0,92		1,41		31,5	0					
	48	2,89	2,03		3,71	0,84		1,39								
	60	2,33	1,61		4,66	0,86		1,55								
(Stat. + Eze.) vs. unbehandelt	25	3,61	6,94		2,42	2,03		2,48		76,3	0					
	48	3,19	5,44		4,18	1,82		2,33								
	60	2,62	4,31		5,21	1,79		2,41								
(Stat. + Eze. + Bemp.-säure/ PCSK9i) vs. unbehandelt	25	4,05	4,47	27,96	125,72	3,09	3,44	6,99	28,24	7,40	28,57	+13,6	+10,0	+0	+98,9	
	48	3,59	3,92	21,98	99,07	5,35	5,92	6,23	25,37	6,68	25,78	99,9		98,9		
	60	2,99	3,29	17,48	78,94	6,70	7,43	5,97	24,12	6,52	24,60					
(Stat. + Eze. + PCSK9i + Bemp.-säure) vs. unbehandelt	25		4,55		145,12		3,52		31,96		32,33	-	100		-	100
	48		4,00		114,42		6,06		28,68		29,10					
	60		3,34		91,21		7,61		27,42		27,91					

Legende:

Grüne Ergebnisfelder: Therapieschema 1 (maximal drei Therapieschritte: Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure)

Blaue Ergebnisfelder: Therapieschema 2 (maximal vier Therapieschritte: Statine, Ezetimib, PCSK9i, Bempedoinsäure)

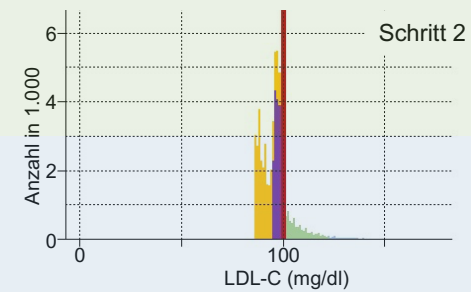
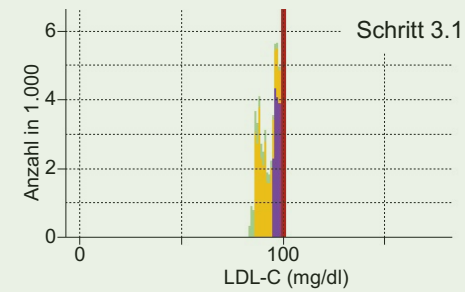
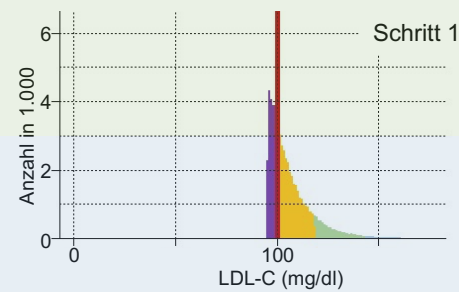
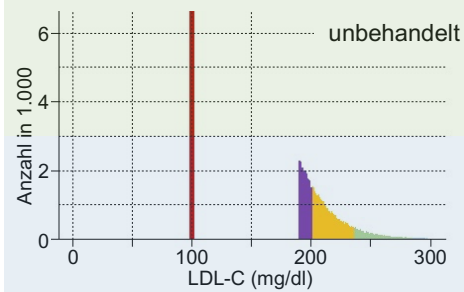
Ergebnisfelder ohne farblichen Hintergrund: gelten für beide Therapieschemata

Therapieschema 1

Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg)

Schritt 2) Statine + Ezetimib

Schritt 3) Statine + Ezetimib + Bempedoinsäure



Zielwerterreichung pro Therapieschritt:

■ Schritt 1: Stat.

■ Schritt 2: Schritt 1 + Eze.

■ Schritt 3.1: Schritt 2 + Bem.-sä.

■ Schritt 3.2: Schritt 2 + PCSK9i

■ Schritt 4: Schritt 3.2 + Bemp.-sä.

■ Grenzwert

Therapieschema 2

Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg)

Schritt 2) Statine + Ezetimib

Schritt 3) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer

Schritt 4) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer + Bempedoinsäure

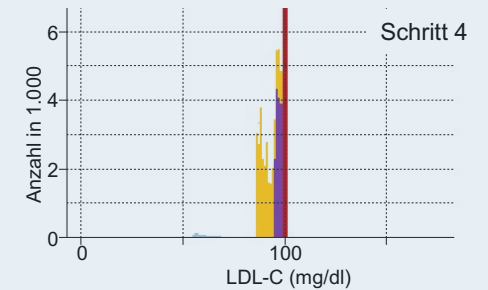
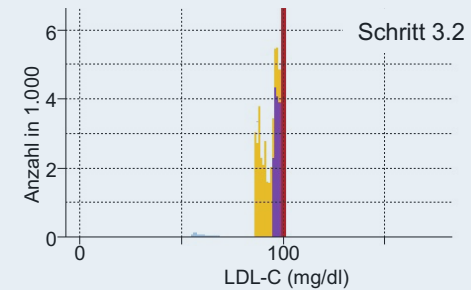


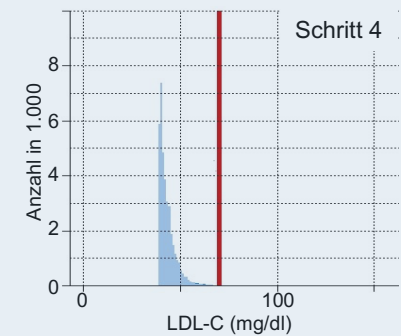
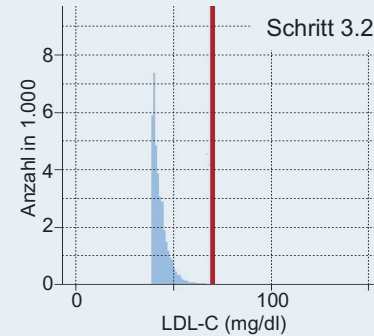
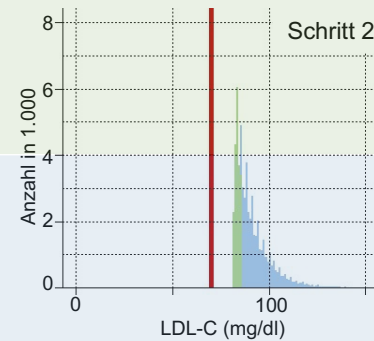
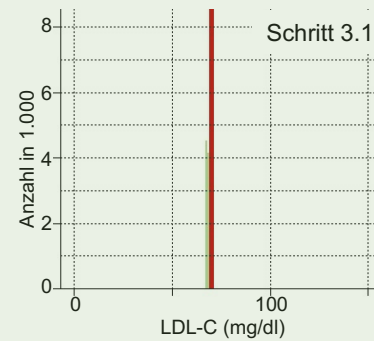
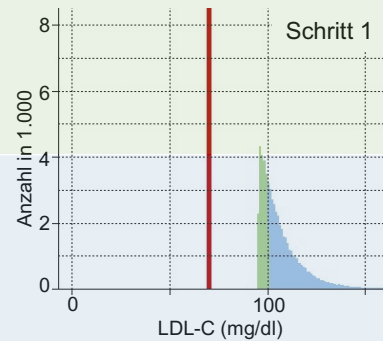
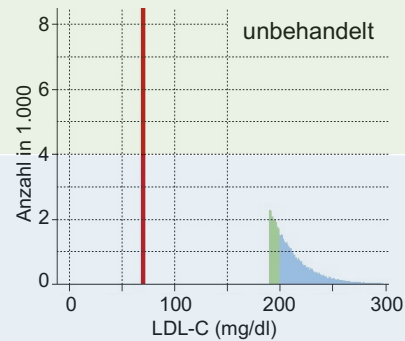
Abbildung 7: Primärprävention bei gewöhnlicher Hypercholesterinämie. Veranschaulichung der therapiebedingten LDL-C-Wert-Verschiebung.

Therapieschema 1

Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg)

Schritt 2) Statine + Ezetimib

Schritt 3) Statine + Ezetimib + Bempedoinsäure



Zielwerterreichung pro Therapieschritt:

■ Schritt 1: Stat.

■ Schritt 2: Schritt 1 + Eze.

■ Schritt 3.1: Schritt 2 + Bem.-sä.

■ Schritt 3.2: Schritt 2 + PCSK9i

■ Schritt 4: Schritt 3.2 + Bemp.-sä.

■ Grenzwert

Therapieschema 2

Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg)

Schritt 2) Statine + Ezetimib

Schritt 3) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer

Schritt 4) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer + Bempedoinsäure

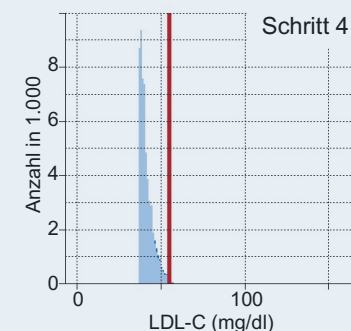
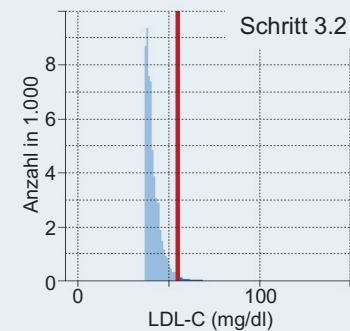
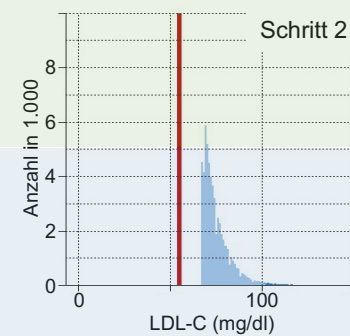
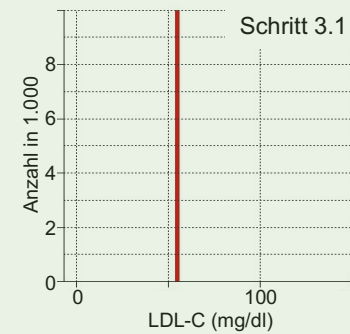
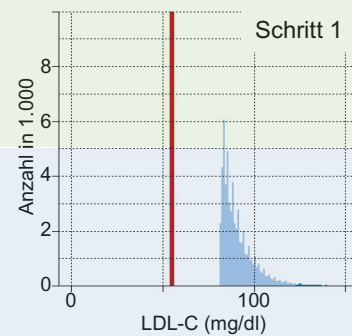
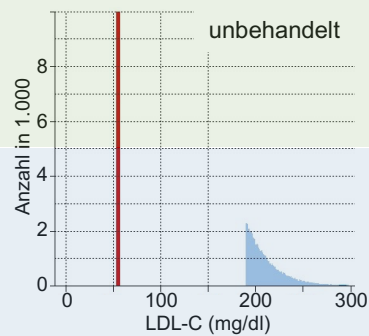
Abbildung 8: Primärprävention bei FH. Veranschaulichung der therapiebedingten LDL-C-Wert-Verschiebung.

Therapieschema 1

Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg)

Schritt 2) Statine + Ezetimib

Schritt 3) Statine + Ezetimib + Bempedoinsäure



Zielwerterreichung pro Therapieschritt:

- Schritt 1: Stat.
- Schritt 2: Schritt 1 + Eze.
- Schritt 3.1: Schritt 2 + Bem.-sä.
- Schritt 3.2: Schritt 2 + PCSK9i
- Schritt 4: Schritt 3.2 + Bemp.-sä.
- Grenzwert

Therapieschema 2

Schritt 1) Statine (Rosuvastatin, 40 mg)

Schritt 2) Statine + Ezetimib

Schritt 3) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer

Schritt 4) Statine + Ezetimib + PCSK9-Hemmer + Bempedoinsäure

Abbildung 9: Sekundärprävention bei sowohl gewöhnliche Hypercholesterinämie als auch FH. Veranschaulichung der therapiebedingten LDL-C-Wert-Verschiebung.

3.2.1 Veränderung der LDL-C-Werte und Zielwerterreichung

Unter der Annahme vollständiger Adhärenz der Patientinnen und Patienten verschiebt sich die Verteilung der LDL-C-Werte nach Anwendung der vordefinierten Therapieschritte in Richtung der Zielwerte. Diese geschlechterübergreifenden, therapiebedingten Veränderungen der LDL-C-Werte sind in den Schaubildern 7 bis 9 dargestellt. Die Zielwerterreichung wird vom individuellen LDL-C-Wert vor jedem Therapieschritt und dem festgelegten Zielwert bestimmt. So erreichen beispielsweise Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie in der Primärprävention den Zielwert von 100 mg/dl statistisch gesehen nach einem früheren Therapieschritt als Patientinnen und Patienten mit FH in der Primärprävention, bei denen ein Zielwert von 70 mg/dl definiert wurde. Das einheitliche Schaubild beider Kollektive für die Sekundärprävention resultiert daher auch aus dem einheitlichen Zielwert.

Für das Szenario, dass keine Person genetisch untersucht wird und alle Patientinnen und Patienten entsprechend einer gewöhnlichen Hypercholesterinämie behandelt werden, ist die prozentuale Zielwerterreichung pro Therapieschritt in Tabelle 10 abgebildet.

Es erreichen in der Primärprävention bereits 89 Prozent der Patientinnen und Patienten die Zielwerte durch eine Therapie mit Statinen und Ezetimib, mehr als ein Drittel bereits im ersten Therapieschritt mit Statinen. Bei weiteren 9,8 Prozent genügt die zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure. Demnach würden 98,8 Prozent mit Therapieschema 1 die Zielwerte erreichen. In Therapieschema 2 erreichen weitere 1,1 Prozent mit der Gabe von PCSK9i die Zielwerte und nur 0,1 Prozent benötigen zusätzlich Bempedoinsäure.

In der Sekundärprävention dieses Kollektivs ist die Kombination der ersten beiden Therapiestufen sowie die Gabe von Bempedoinsäure als 3. Therapiestufe nicht ausreichend. Somit werden in der Sekundärprävention alle Patientinnen und Patienten Therapieschema 2 zugeführt, wobei 98,9 Prozent die Zielwerte durch PCSK9-Inhibitoren im dritten Therapieschritt erreichen und etwa ein Prozent zusätzlich Bempedoinsäure benötigt.

Werden alle Personen gendiagnostisch untersucht und entsprechend des Ergebnisses korrekt behandelt (Tabelle 11), bleibt das Bild in der Sekundärprävention verglichen mit dem vorangegangenen Szenario aus Tabelle 10 identisch. Allerdings erreichen bei diesem Szenario aus Tabelle 11 lediglich 76,3 Prozent der Patientinnen und Patienten in der Primärprävention die Zielwerte mit Statinen und Ezetimib. Weitere 13,6 Prozent erreichen unter Therapieschema 1 mit Bempedoinsäure als dritte Therapiestufe die Zielwerte. Therapieschema 2 werden 10,1 Prozent der Patientinnen und Patienten zugeführt, wovon 10 Prozent die Zielwerte mit PCSK9-Hemmern im dritten Therapieschritt erreichen und 0,1 Prozent zusätzlich eine Therapie mit Bempedoinsäure benötigen.

Zum direkten Vergleich der Zielwerterreichung und der ausgewählten Kategorien QALYs und ICERs stellt Tabelle 12 die Ergebnisse aus den Tabellen 10 und 11 direkt gegenüber.

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Tabellen 10 und 11 in den folgenden Kategorien: QALYs, ICERs ohne Testung, ICERs mit Testung und Kosten von 2.000 € pro Testung, ICERs mit Testung und Kosten von 387,50 € pro Testung und prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung.

Therapie- vergleich	Start Therapie	Gewonnene QALYs				ICERs (in 1.000 €/QALY)						LDL-C-Zielwerterreichung (in %)					
	Alter	Tabelle 10	Tabelle 12		Tabelle 10	Tabelle 12						Tabelle 10		Tabelle 12		Tabelle 10 und 12	
		keine Testung und Therapie für gewöhnl. Hyperchol.	Testung und korrekte Therapie	ohne genetische Testung	mit genetischer Testung		387,50€/Test		2.000€/Test		prim.		sek.				
					Prävention												
Statine vs. unbehandelt	25	3,26	3,26	0,80	0,92	1,41	36,7		31,5		0						
	48	2,89	2,89	0,70	0,84	1,39											
	60	2,33	2,33	0,69	0,86	1,55											
(Stat. + Eze.) vs. unbehandelt	25	3,61	3,61	1,92	2,03	2,48	89,0 (+52,3)		76,3 (+44,8)		0						
	48	3,18	3,19	1,71	1,82	2,33											
	60	2,62	2,62	1,65	1,79	2,41											
(Stat. + Eze. + Bemp.-säure/ PCSK9i) vs. unbehandelt	25	4,05	4,40	4,05	4,47	6,90	28,54	6,99	28,24	7,40	28,57	+9,8	+1,1	+13,6	+10,0	0	+98,9
	48	3,57	3,85	3,59	3,92	6,15	25,69	6,23	25,37	6,68	25,78	99,9		99,9		98,9	
	60	2,99	3,29	2,99	3,29	5,85	24,00	5,97	24,12	6,52	24,60						
(Stat. + Eze. + PCSK9i + Bemp.-säure) vs. unbehandelt	25	-	4,48	-	4,55	-	32,40	-	31,96	-	32,33	100	100	100			
	48	-	3,94	-	4,00	-	29,03	-	28,68	-	29,10						
	60	-	3,32	-	3,34	-	27,40	-	27,42	-	27,91						

Legende:

Grüne Ergebnissfelder: Therapieschema 1 (maximal drei Therapieschritte: Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure)

Blaue Ergebnissfelder: Therapieschema 2 (maximal vier Therapieschritte: Statine, Ezetimib, PCSK9i, Bempedoinsäure)

Ergebnissfelder ohne farblichen Hintergrund: gelten für beide Therapieschemata

3.2.2 Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs)

Die Ergebnisse zeigen, dass der Gewinn qualitätsadjustierter Lebensjahre durch frühen Beginn und Therapieeskalation zunimmt. Je früher also eine Therapie beginnt und je mehr Eskalationsstufen eingebunden werden, desto höher ist der Wert für gewonnene QALYs.

Grundlegend ist festzustellen, dass die QALYs bei beiden Szenarien – niemanden testen vs. alle testen – sich nur bei frühem Therapiebeginn in Therapieschritt 3 und 4 des zweiten Therapieschemas unterscheiden. Bei Therapiebeginn mit 25 und 48 Jahren beträgt die Differenz jeweils 0,06 oder 0,07 QALYs. In den anderen Therapieschritten ist ein Unterschied entweder nicht vorhanden oder in einem nicht relevanten Bereich.

In beiden Szenarien ist der geringste Gewinn an QALYs 2,33 bei einem Beginn einer Statin-Monotherapie mit 60 Jahren. Der höchste Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren zeigt sich in dem getesteten Kollektiv mit 4,55 QALYs. In dem Kollektiv, in dem keine Testung stattfindet, liegt der Wert bei 4,48 gewonnenen Lebensjahren. Beide Werte sind in Therapieschema 2, Therapieschritt 4 und einem Therapiestart mit 25 Jahren zu finden.

3.2.3 Kumulierte Therapiekosten

Die (über die gesamte Lebensspanne nach Therapiebeginn) kumulierten Therapiekosten hängen sowohl von der Wahl der Therapie als auch von deren Start ab. Je früher die Therapie beginnt und je höher die Therapieintensität ausfällt, desto höher sind die kumulierten Kosten. Dies ist auf die höhere Anzahl an einzelnen Jahrestherapiekosten, die addiert werden, sowie aufsteigende Preise der Medikamente bei Therapieeskalation zurückzuführen. Die Ergebnismatrizes der Tabellen 10 und 11 zeigen, dass die kumulierten Kosten bei einem Therapiebeginn mit 25 Jahren in jedem Therapieschritt mehr Kosten verursachen als die kumulierten Werte zu einem späteren Therapiebeginn. Ebenso zeigt sich der geringste Betrag in jeder Therapiestufe bei einem Behandlungsbeginn mit 60 Jahren.

Der Vergleich der kumulierten Therapiekosten zwischen den Patientinnen und Patienten, von denen niemand gendiagnostisch untersucht wurde (Tabelle 10) und denjenigen, die durchweg getestet wurden (Tabelle 11), zeigt keine wesentlichen Unterschiede.

Der niedrigste Wert liegt mit 1.610 € bei der Statintherapie und einem Therapiestart mit 60 Jahren – dieser Wert ist bei nicht getesteten und getesteten Patientinnen und Patienten identisch. Der höchste Wert liegt bei den nicht getesteten Patientinnen und Patienten bei 145.010 €, im durchgängig getesteten Kollektiv bei 145.120 €. Diese Beträge ergeben sich bei maximaler Therapieeskalation und einem Therapiestart mit 25 Jahren.

3.2.4 Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse

Die Kosteneinsparungen aufgrund vermiedener Ereignisse durch die Therapie korrelieren mit Behandlungsbeginn und Therapieeskalation. Je höher die

Therapieintensität und je später der Therapiebeginn, desto größer sind die Kosteneinsparungen.

Nach den ersten beiden Therapieschritten sind die Kosteneinsparungen zwischen den beiden Szenarien niemanden vs. alle gendiagnostisch zu untersuchen nahezu gleich. Auch in den folgenden Therapieschritten weichen die Kosteneinsparungen nur marginal voneinander ab. Die größte Differenz liegt bei 100 € bei maximaler Therapieeskalation und einem Beginn der Therapie mit 60 Jahren.

Die niedrigsten Einsparungen mit 2.170 € im nicht getesteten Kollektiv beziehungsweise 2.160 € im getesteten Kollektiv bei einer Statin-Monotherapie und einem Therapiebeginn mit 25 Jahren. Die höchsten Einsparungen zeigen sich mit 7.510 € bei den nicht getesteten Patientinnen und Patienten sowie 7.610 € bei den getesteten Patientinnen und Patienten in der letzten Therapiestufe und einem Therapiestart mit 60 Jahren.

Die steigenden Einsparungen mit zunehmendem Alter beim Therapiebeginn lassen sich durch die Diskontierung erklären.

3.2.5 Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis

Grundlegend ist im Vergleich der ICERs festzustellen, dass die inkrementellen Kosten mit Therapiebeginn und -eskalation korrelieren. Tendenziell sind höhere ICERs bei früherem Therapiebeginn und gesteigerter Therapieeskalation erkennbar. Bei Statin-Monotherapie und Testkosten von 387,50 € sowie Statin-Monotherapie, Statin-Ezetimib-Therapie und Testkosten von 2.000 € ist diese Tendenz nicht gültig.

Als weitere Tendenz zeigt sich, dass bei ausbleibender Testung die ICERs niedriger sind als bei Einschluss der Testung mit 387,50 € und für 2.000 €. Dieser Trend gilt jedoch ausschließlich für das gesamte Therapieschema 1 und die ersten beiden Therapieschritte in Therapieschema 2. Ab der Gabe von PCSK9-Hemmern im dritten Schritt in Therapieschema 2 wandelt sich das Bild. Hierbei zeigt sich, dass die ICERs bei Einbezug der Testung mit 387,50 € am niedrigsten sind. Ausnahmen davon zeigen sich bei Therapiebeginn mit 60 Jahren und der Gabe von PCSK9-Hemmern im dritten Therapieschritt oder maximaler Therapieeskalation.

Der niedrigste Wert für die ICERs mit 690 € zeigt sich bei einer Statin-Monotherapie und einem Therapiestart mit 60 Jahren bei den Patientinnen und Patienten, die nicht gendiagnostisch untersucht wurden. Der höchste Wert für die ICERs ergibt sich mit 32.400 € bei maximaler Therapieeskalation ohne den Einbezug der gendiagnostischen Untersuchung und einem Therapiebeginn mit 25 Jahren.

4 DISKUSSION

4.1 Pilotinitiative FH ALERT

Mit FH ALERT wurde ein neuer Kommunikationskanal für den Informationsaustausch zwischen dem klinischen Labor und den Einsendenden etabliert, der seitens der Einsendenden mehrheitlich positiv bewertet wurde. Darüber hinaus war zu beobachten, dass die Versendung von Ergänzungsbefunden und das damit verbundene Fokussieren auf kritische Laborergebnisse zu weiteren diagnostischen Schritten führte, wie sie von internationalen und nationalen Expertinnen und Experten sowie Leitlinien empfohlen werden.¹³⁻¹⁶

Obwohl Gesamt- und LDL-Cholesterin zu den am häufigsten angeforderten Parametern in der ambulanten Versorgung gehören, ist die Diagnoserate der familiären Hypercholesterinämie in Deutschland und auch in viele anderen Ländern nach wie vor niedrig.⁷ Das legte im Vorfeld die Vermutung nahe, dass Einsendende, die Befunde mit hohen TC oder LDL-C Werten erhielten, diesen häufig keine Beachtung schenken und die Diagnose FH in der alltäglichen Arbeit nur selten in Erwägung gezogen wurde und auch wird. Falls FH doch als eine mögliche Diagnose Beachtung findet, folgen entsprechend selten konsequente Maßnahmen oder weitere diagnostische Schritte. Daher war es das Ziel von FH ALERT, das Bewusstsein für pathologische Ergebnisse von LDL-C sowie TC zu schärfen und Einsendende gezielt zu warnen, sobald diese Parameter vordefinierte Schwellenwerte überschreiten und die Wahrscheinlichkeit für FH als hoch eingestuft werden kann.

4.1.1 Einsendende und Fachgebiete

Etwa ein Drittel der Einsendenden, die während der Initiative im SYNLAB MVZ Weiden als aktiv registriert waren, erhielten mindestens einen Ergänzungsbefund. Generell wurde im Vorfeld ein höherer Anteil an Einsendenden mit Ergänzungsbefunden vermutet. Die durchschnittliche Versandhäufigkeit von 2,49 Ergänzungsbefunden pro Einsenderin oder Einsender bezogen auf alle Einsendenden und 7,6 Ergänzungsbefunde bezogen auf die Einsendenden, die mindestens einmal kontaktiert wurden, zeigt jedoch die Häufung an Patientinnen und Patienten mit hohen und sehr hohen Cholesterinwerten. Das verdeutlicht wiederum die Dringlichkeit und das Ausmaß, in dem das Bewusstsein der Ärztinnen und Ärzte für dieses Thema noch geschärft werden muss.

Dieser Bedarf an Wissen und Aufmerksamkeit lässt sich im Hinblick auf diverse Fachgebiete nicht klar eingrenzen. Der Anteil der Allgemeinmedizin ist mit 48 Prozent an Ergänzungsbefunden mit Abstand am höchsten, steht aber nicht ausschließlich im Fokus. Eine zu erwartende stark repräsentierte Fachrichtung ist die Innere Medizin, bei der hohes Cholesterin und resultierende Folgeerscheinungen unmittelbar im Zentrum stehen. Des Weiteren erhielten Pädiaterinnen und Pädiater, Nephrologinnen und Nephrologen, Dermatologinnen und Dermatologen, Gynäkologinnen und Gynäkologen Ergänzungsbefunde. Allerdings ging etwa ein Fünftel der Ergänzungsbefunde an sonstige Fachrichtungen. Das belegt die Heterogenität der Versorgungspunkte, an denen diese Problematik diagnostisch auffällt. Die Rückmeldungen aus dem Callcenter bestätigen dabei die Notwendigkeit von Aufklärung und Weiterbildung im gesamten ambulanten Bereich.

4.1.2 Ergänzungsbefunde

Etwa fünf Prozent der untersuchten Proben lösten die Versendung eines Ergänzungsbefunds aus. Dies bestätigt, dass unsere Schwellenwerte in der untersuchten Population eine Untergruppe von Proben jenseits des 95. Perzentils von entweder LDL-C oder TC definieren. Der Großteil an Proben, die einen Ergänzungsbefund nach sich zogen, wurde Kategorie I der Grenzwerte (<18 Jahre: LDL-C $\geq$ 140 mg/dl, TC $\geq$ 200 mg/dl; $\geq$ 18/ $\leq$ 60 Jahren: LDL-C $\geq$ 190 < 250 mg/dl, TC $\geq$ 250 < 310 mg/dl) zugeordnet, wohingegen nur etwa fünf Prozent der Kategorie II ($\geq$ 18/ $\leq$ 60 Jahren: LDL-C $\geq$ 250 mg/dl, TC $\geq$ 310 mg/dl) zugehörig waren. Wie dargestellt, betrug der Anteil an Patientinnen und Patienten, die einen Ergänzungsbefund auslösten an allen untersuchten Patientinnen und Patienten etwa fünf Prozent (2.846 von 60.812). Nur etwa ein Viertel der Ergänzungsbefunde hatte LDL-C als Auslöser. Für die übrigen drei Viertel war TC verantwortlich, da hierfür kein LDL-C-Wert vorlag. Somit steht die diagnostische Realität früheren und aktuellen Leitlinien gegenüber, die LDL-C als primäres Behandlungsziel definieren.^{15, 56-58} Das zeigt, dass weitere Anstrengungen unumgänglich sind, schon allein die Messung des LDL-C anstatt des Gesamtcholesterins in den diagnostischen Alltag der Ärztinnen und Ärzte zu integrieren. Die Verteilung von LDL-C und TC zeigt zudem, dass das herausgegebene initiale Informationsschreiben nicht ausreichte, um die Einsendenden in Bezug auf die Bedeutung des LDL-C zu sensibilisieren und dadurch ein breites Bewusstsein für die diagnostische Relevanz von LDL-C zu schaffen.

Als Gründe für eine generell ausbleibende Cholesterin-Testung werden herangezogen, dass die Kosteneffektivität systematischer Risikofaktor-Screenings bei nicht vorhandener Gefäßerkrankung nach wie vor umstritten ist⁵⁶ oder bei bestimmten Patientinnen und Patienten eine lipidsenkende Therapie und die zugehörige Kontrolle des Parameters nicht unmittelbar in Betracht gezogen wird.

4.1.3 Akzeptanz und Feedback

Von allen an der Initiative zu Beginn teilnehmenden Einsendenden entschieden sich im Laufe der Pilotphase 200 und damit etwa 14 Prozent für einen Ausstieg. Da Ansatz, Idee und Umsetzung von FH ALERT einen zuvor völlig unbekannten Service darstellten, ist die Abbruchquote zufriedenstellend. Als Gründe für den Ausstieg wurde häufig angegeben, dass die Ergänzungsbefunde zu viel Papier verursachten und die Zeit im Praxisalltag fehle, um zusätzliche Befunde noch zu bearbeiten. Hinzu komme die zusätzliche Zeit, um die in den Ergänzungsbefunden vorgeschlagenen Schritte umzusetzen. Bei dieser Einschätzung wurde jedoch ausgeblendet, dass eine eindeutige Diagnose Therapieentscheidungen und Adhärenz seitens der Patientinnen und Patienten erleichtern und das Potenzial zur Zeitersparnis bestehen könnte.

Die zwei Hauptkritikpunkte – Papiermenge und Zeit – sind bei einer Wiederholung von FH ALERT, die nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, beachtet und durch kumulierte Wochenberichte gelöst worden. Weitere Kritikpunkte ergaben sich aus einer fehlerbehafteten Wissensgrundlage oder falschen Einschätzung des Themas Cholesterin seitens der Ärztinnen und Ärzte. Darauf basierend herrschte die Meinung vor, dass entweder die Situation bei den Patientinnen und Patienten unter Kontrolle sei oder die zusätzlich durch die Ergänzungsbefunde übermittelten Informationen als nicht notwendig erachtet wurden. Ergänzend sahen sich einige Einsendende aufgrund ihres Fachgebiets als falsche Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner für dieses Thema. Berücksichtigt man die klinischen Erscheinungsbilder der FH können

Patientinnen und Patienten beispielsweise in der Dermatologie aufgrund von Xanthomen oder Xanthelasma oder in der Ophthalmologie wegen Arcus corneae durchaus auffällig werden. Hier gilt es die entsprechenden Fachärztesgruppen weiter zu sensibilisieren, damit Patientinnen und Patienten bei derartigen Auffälligkeiten an Lipidspezialistinnen und Lipidspezialisten überwiesen werden können.

In der Gesamtbetrachtung bleibt jedoch festzuhalten, dass zwei Drittel der Einsendenden die Initiative positiv bewerteten und nur weniger als zehn Prozent negatives Feedback äußerten.

4.1.4 Weitere diagnostische Aktivitäten inklusive genetischer Untersuchungen

Während der dreimonatigen Pilotlaufzeit erhielten 462 Einsendende mindestens einen Ergänzungsbefund und bestellten 93 vorbereitete Testsets. Davon wurden 26 Sets mit Proben (etwa 28 Prozent) zurückgesendet. Die Rücksendung der Sets wurde in einem Zeitraum von 6,5 Monaten ab Start der Initiative erfasst. Zwischen Bestellung eines Sets und der Rücksendung der Probe kann jedoch eine größere Zeitspanne liegen, sodass die Zahl der Proben zur genetischen Untersuchung, die aufgrund der Initiative eingesendet wurden, etwas höher sein kann. Dennoch wurde das Angebot zur genetischen Untersuchung mit Zurückhaltung wahrgenommen, obwohl das Kaskadenscreening, das zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit FH und zur Prävention von Gefäßerkrankungen als kosteneffektiv gilt ¹⁴, in einer ländlichen Region wie der Oberpfalz ideal eingesetzt werden könnte. Denn bei diesen Gegebenheiten kommt es noch häufig vor, dass Hausärztinnen und Hausärzte mehrere Generationen einer Familie betreuen.

Geht man davon aus, dass die 13 Personen, bei denen durch FH ALERT eine genetische Hypercholesterinämie oder eine eindeutige FH entdeckt wurde, durch intensive Behandlung jeweils 10 Lebensjahre gewinnen, läge der Effekt der Initiative bei einem Plus von 130 Lebensjahren. Das Ausmaß könnte bei Untersuchung der Familien der Indexpatientinnen und Indexpatienten durch das behandelnde medizinische Fachpersonal und die daraus resultierende Identifikation von weiteren Patientinnen und Patienten mit FH signifikant ansteigen.

Die Gründe für die Zurückhaltung bei der Beauftragung genetischer Untersuchungen sind vielfältig. Genetische Tests waren in der ambulanten Versorgung bisher unüblich. Hinsichtlich der FH-Diagnostik wurde sogar argumentiert, dass die klinische Diagnostik ausreiche. Daher wurde die Diagnose FH Jahrzehnte lang anhand klinischer Kriterien gestellt. Allerdings trug dieses Verfahren nicht dazu bei, die geringe Diagnoserate zu erhöhen. Folglich empfahlen Expertinnen und Experten, die Diagnose FH mittels einer genetischen Untersuchung zu stellen. ¹⁴ Als weitere Gründe für die mangelhafte Akzeptanz genetischer Untersuchungen gelten fehlende Kenntnisse zum Thema FH beim behandelnden medizinischen Fachpersonal, eine falsche Vorstellung zu Kosten und Erstattung genetischer Untersuchungen, Zeitmangel, der geringe Bekanntheitsgrad der FH unter Laien, und eine geringe Bereitschaft der Patientinnen und Patienten einem Gentest zuzustimmen.

Die Einstellung und das Wissen der Patientinnen und Patienten stellen für den Einsatz genetischer Tests vermutlich nicht die größte Hürde dar. So waren die Eltern betroffener Kinder oder Patientinnen und Patienten offen für diese Art der Diagnostik, da sie den Nutzen erkannten und kaum Hinweise auf psychologische Auswirkungen existieren. ^{59, 60} Diese Erkenntnis gepaart mit den Einblicken, die der Austausch mit

dem behandelnden medizinischen Fachpersonal über das Callcenter gewährte, deutet massiv auf eine hohe Dringlichkeit einer proaktiven und umfassenden Aufklärung von Ärztinnen und Ärzten hin, um ein besseres Verständnis für genetische Untersuchungen und deren Vorteile zu schaffen. Diese Erkenntnis gilt wahrscheinlich nicht ausschließlich für genetisch bedingte Fettstoffwechselstörungen, sondern für alle genetischen Erkrankungen, bei denen erst im Erwachsenenalter Symptome auftreten.

Die online Version des DLCN-Scores verzeichnete über den nachverfolgbaren Link www.synlab.de/fhscore während der Pilotphase 101 neue Besuchende. Unter der Annahme, dass es Überschneidungen zwischen den Einsendenden, die die Website besuchten, und denjenigen, die ein vorbereitetes Testset bestellten, gibt, haben etwa 120 Einsendende auf Grundlage der Initiative gehandelt. Setzt man die Anzahl handelnder Ärztinnen und Ärzte in Relation zu den 462 Einsendenden, die mindestens einen Ergänzungsbefund erhielten, beträgt die Rücklaufquote etwa 25 Prozent. Da FH ALERT nach aktuellem Wissensstand in seinem Design einen beispiellosen Kommunikationskanal zwischen Labor und Einsendenden darstellt, ist ein Vergleich mit etablierten Benchmarks nicht möglich. Dennoch kann zuverlässig festgestellt werden, dass das hier erzielte Ergebnis die gängige Rücklaufquote von etwa einem Prozent bei Direktmarketing-Aktionen, wie beispielsweise ungezielten Mailings, deutlich übertrifft.

4.1.5 Einordnung des diagnostischen Ertrags

Zur Identifikation von Mutationen wurde next generation sequencing von 14 Kandidatengenen, die mutmaßlich mit FH in Verbindung gebracht werden, angewandt. Hypothetisch hätte die Sequenzierung auf die Loci LDLR, APOB und PCSK9 eingeschränkt werden können, um schnellere und preiswertere Testungen zu ermöglichen. Allerdings reduzieren jüngste Fortschritte der Sequenzierungstechnologie die Kosten mittels Sanger-Sequenzierung breiter Panels auf das Niveau der Sequenzierung weniger Gene. Damit erhält man wesentlich mehr Informationen auf ähnlichem Preisniveau bei nahezu identischem Zeitaufwand. Aus diesen Gründen fiel die Wahl auf den neuen, im Vergleich zur Vorgängermethode mittlerweile kostenneutralen Ansatz.

Von den 26 Aufträgen zur genetischen Untersuchung, die im Rahmen des Beobachtungszeitraums von 6,5 Monaten eingesendet wurden, waren zehn unauffällig, drei zeigten Varianten, die höchstwahrscheinlich nicht mit Hypercholesterinämie in Verbindung gebracht werden können, acht Proben wiesen Varianten oder Kombinationen von Varianten auf, die wahrscheinlich auf eine genetische Hypercholesterinämie hindeuten und fünf Proben zeigten Varianten, die kausal für FH erachtet werden können. (siehe Tabelle 8)

Die Quote ist mit etwa 19 Prozent – 5 FH-Patientinnen und -Patienten aus 26 Einsendungen – geringer als in spezialisierten Lipidkliniken. Dort können bei etwa 80 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einem DLCN-Score von sechs oder höher kausale Mutationen identifiziert werden.⁶¹ Dennoch war der diagnostische Erfolg größer als in einer norwegischen Studie, in der 29.449 nicht verwandte Personen mit Verdacht auf FH genetisch getestet wurden. Hierbei wurden bei 2.818 Personen (9,6 Prozent) Mutationen in den Genen LDLR, APOB und PCSK entdeckt.⁶² In vier der fünf im Rahmen von FH ALERT identifizierten Fällen ist das genetische Ergebnis eindeutig, einmal umstritten. Bei dieser Person wurden die folgenden Mutationen festgestellt: ABCG5 c.1829A>C, p.(Glu610Ala); APOB c.2630c>T, p.(Pro877Leu). Beide

Mutationen sind in der Literatur nicht beschrieben und wurden daher formal in Klasse 3, *in silico* allerdings als schädlich, eingestuft. Daher erfolgte die Festlegung, dass die Mutationen verantwortlich für den Phänotyp dieser Person sind.

Im Allgemeinen überschneiden sich die LDL-C Werte von Patientinnen und Patienten mit und ohne FH erheblich. Folglich gab es zu Patientinnen und Patienten mit Messergebnissen unterhalb der vordefinierten Grenzwerte keinen Ergänzungsbefund. Auch das zeigt die Sinnhaftigkeit der Empfehlung, die Diagnose einer FH genetisch zu stellen.

In diesem Gesamtkontext sollte das Ergebnis von FH ALERT mit realistischem Erwartungshorizont betrachtet werden: zwischen 1994 und 2009, einem Zeitraum von 16 Jahren, wurden im Rahmen des Kaskadenscreenings (Dutch Lipid Clinics Cascade Screening) etwa 46.000 Patientinnen und Patienten mit FH identifiziert. All diese Patientinnen und Patienten lassen sich auf etwa 5.350 Index-Patientinnen und Patienten zurückführen. Das ergibt ein Verhältnis von Patientinnen und Patienten mit FH zu Indexfällen durch Kaskadenscreening von 8,6:1³² bei einer Zielpopulation von etwa 16 Millionen Einwohnerinnen und Einwohner. Daraus resultiert eine jährliche Identifizierungsrate von 2,23 Indexpatientinnen und Indexpatienten pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohnern beziehungsweise einer monatlichen Rate von 0,19:100.000, wovon etwa zwei Drittel genetisch nachweisbar sind.

Bei FH ALERT bestand die Zielpopulation aus 60.812 Personen, innerhalb derer 5 Patientinnen und Patienten mit genetisch gesicherter FH innerhalb von drei Monaten identifiziert wurden. Das entspricht der monatlichen Identifikation von 2,74 Indexpatientinnen und Indexpatienten pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohnern. Somit scheint der Ansatz von FH ALERT rund 14-mal effizienter zu sein als der des Dutch Lipid Clinics Cascade Screening, der bisher als effizientester Ansatz gilt. Ein im Anschluss an FH ALERT geschaltetes Screening der Familien der Indexfälle würde den Erfolg von FH ALERT sogar noch einmal verstärken.

4.1.6 Expertinnen und Expertenbewertung der Initiative FH ALERT

Alle zur Befragung eingeladenen Expertinnen und Experten haben teilgenommen. Damit zeigen die Ergebnisse eine ideale Repräsentativität innerhalb des kleinen Kollektivs an Befragten. Die Einschätzung von FH ALERT und des erzielten Ergebnisses in der Pilotphase befindet sich in einem positiven bis sehr positiven Bereich. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Einschätzungen der Einsendenden und unterstützt die Sinnhaftigkeit eines solchen Kommunikationsservices auch aus Sicht der dafür verantwortlichen Personen. So besagen lediglich zwei der 21 Stimmen, die Initiative sei zu aufwendig und die übrigen 19 Stimmen fielen positiv aus. Dieser Ansatz bietet das Potenzial die Diagnoserate zu optimieren, denn die Vision des Gremiums schließt eine statische Rolle des zukünftigen Labors, bei der lediglich das Liefern von Zahlenwerten im Vordergrund steht, einheitlich aus. FH ALERT dient damit nicht nur für das Krankheitsbild FH als Pilotprojekt, sondern kann auch für das Serviceangebot des Labors als Initialzündung angesehen werden.

Die grundlegende Frage, die offen bleibt, ist, inwieweit dieser Ansatz dazu beiträgt, Wissens- und Versorgungslücken zu schließen und ein generelles Umdenken anzustoßen. FH ALERT hat über den Zeitraum von drei Monaten dazu beigetragen, dass Cholesterin im Allgemeinen und FH im Speziellen in der Pilotregion unter den Einsendenden thematisiert wurde. Selbstredend wurde nicht das Interesse von allen

Einsendenden geweckt und für alle potenziellen Patientinnen und Patienten mit FH ein Wandel in der Versorgung vollzogen. Der Ansatz bietet jedoch insbesondere bei einer möglichen kampagnenartigen Wiederholung die Chance, schrittweise die Ärztinnen und Ärzten in der ambulanten Versorgung für diese Thematik zu sensibilisieren. Unter der Annahme, FH ALERT würde einmal jährlich für einen gewissen Zeitraum durchgeführt werden, bekämen nachrückende Generationen ambulanter Ärztinnen und Ärzten den Eindruck, dieser Service und zugehörige Informationen seien Bestandteil des Berufsalltags. Damit kann FH ALERT nicht nur kurzfristig etwas verändern. Das große Potenzial liegt damit vielmehr in einer mittel- und langfristigen Betrachtung, bei der Labor und Einsendende zum Wohle der Patientinnen und Patienten engmaschiger kommunizieren und kooperieren.

4.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

Aufbauend auf die Erfahrungen mit FH ALERT während des Pilotzeitraums wurden die Ergebnisse in einen gesundheitsökonomischen Kontext gesetzt, um die Sinnhaftigkeit des Ansatzes umfassender beurteilen zu können.

Die mangelhafte Quote identifizierter Patientinnen und Patienten mit FH ist nicht nur in Deutschland zu beobachten. Allerdings schneiden andere Länder häufig besser ab. Das bestätigt die Auswertungen von Jahn et al. und Page et al., die die Wertigkeit und Effizienz strukturierter Screening-Programme herausstellen.^{63, 64} Unter Berücksichtigung der Charakteristika der bisher beschriebenen Programme kann FH ALERT als ein solches bezeichnet werden und nimmt damit eine Vorreiterrolle in Deutschland ein.

Für eine langfristige Implementierung des FH ALERT Ansatzes spricht neben der Funktionalität und positiver Ergebnisse auch dessen wirtschaftlicher Sinnhaftigkeit. Die gesundheitsökonomische Evaluation der Initiative inklusive anschließender Diagnostik und leitlinienkonformer Therapie zeigt, dass der Ansatz kosteneffektiv ist. Diese Erkenntnis ist aufgrund der stets anhaltenden und niedrigen Diagnoserate der familiären Hypercholesterinämie ein Lichtblick.⁷ Die Sinnhaftigkeit wird auch durch die einzelnen Ergebniskategorien widerspiegelt.

4.2.1 Qualitätsadjustierte Lebensjahre

Der Gewinn an qualitätsadjustierten Lebensjahren hängt hauptsächlich von einem frühzeitigen Beginn der Therapie ab. Je früher die Therapie startet, desto höher ist der Gewinn an QALYs. Da ein frühzeitiger und adäquater Therapiestart vorwiegend dann erfolgt, wenn Patientinnen und Patienten auch frühzeitig und korrekt identifiziert werden, spricht das für ein Screening bei möglichst jungen Personen. Eine gesundheitsökonomische Bewertung eines Screenings bei Kindern zeigt sogar, dass ein angeschlossenes Kaskadenscreening kosteneffektiv wäre und sogar Kosteneinsparungen ermöglicht.⁶⁵ Ein Beispiel dafür ist die VRONI-Studie, ein Screening-Programm für Kinder das in Bayern ins Leben gerufen und im Jahr 2023 auf weitere Bundesländer wie Niedersachsen ausgeweitet wurde.⁶⁶ Dabei wird Kindern zwischen fünf und 14 Jahren Kapillarblut abgenommen und der LDL-C-Wert gemessen. Bei Überschreitung von altersentsprechenden Grenzwerten wird eine genetische Untersuchung eingeleitet. Dieser Ansatz steht nicht in Konkurrenz zu FH ALERT. Vielmehr besteht die Möglichkeit, Synergieeffekte zu schaffen, indem beispielsweise das hohe Risiko von Kindern durch FH ALERT entdeckt wird und diese dann für weitere Untersuchungen bei VRONI-Prüfärzten vorstellig werden. Denn die Pilotinitiative FH ALERT hat gezeigt, dass auch Kinder und Jugendliche einbezogen werden können.²¹

Im Umkehrschluss dürfen die strukturellen Herausforderungen einer FH-Diagnose im Kindesalter nicht außer Acht gelassen werden: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit einer bestätigten FH-Diagnose sehen sich bei Themen wie einer Bewerbung für eine Stelle im öffentlichen Dienst, einer Verbeamtung oder dem Abschluss einer Lebensversicherung mit großen Herausforderungen konfrontiert. Nach aktuellem Stand der Forschung sind diese Vorbehalte unbegründet, da gerade eine frühzeitige Diagnose kombiniert mit einer angemessenen Therapie das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen auf das der Allgemeinbevölkerung senken kann.¹²

FH ALERT deckt ein umfassendes Spektrum ab, die Bevölkerung im Rahmen von Routineuntersuchungen einzubeziehen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit FH ALERT mit einer bereits existierenden Struktur zu kombinieren. Dazu gehört beispielsweise der Gesundheits-Check-up. Dieser wird Versicherten zwischen 18. Und dem 34 Lebensjahr einmalig und ab dem 35. Lebensjahr im 3-Jahres-Rhythmus angeboten, wobei die Untersuchung auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt.⁶⁷ Eine Kombination aus Gesundheits-Check-up und FH ALERT kann dazu beitragen, dass mehr Erwachsene mit FH identifiziert oder zumindest dafür sensibilisiert werden, wodurch sich ein Zugang zu Kindern mit erhöhtem Risiko ergibt. Selbst bei Personen – ob Kinder oder Erwachsene mit erhöhten LDL-C-Werten und einem dadurch erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse – die keine genetisch bestimmte Diagnose vorweisen, kann aufgrund der Risikoabschätzung eine frühzeitige Therapie eingeleitet werden.

FH ALERT bietet auch in diesem Kontext den Vorteil, dass das behandelnde medizinische Fachpersonal über erhöhte Cholesterinwerte explizit informiert wird, aber nach wie vor die Entscheidungshoheit über nachfolgende Diagnostik und Therapie behält.

4.2.2 Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse

Werden Patientinnen und Patienten mit FH frühzeitig identifiziert, führt das bei einer entsprechenden Therapie in der Regel zu lebenslangen Einsparungen bei Behandlungskosten für KHK und CVE. Die Ergebnisse zeigen hier, dass die Einsparungen bei späterer Identifikation und angeschlossenen Behandlungsstart höher sind. Das spricht auf den ersten Blick nicht für eine frühzeitige Identifikation, ist jedoch plausibel durch die angewendete Diskontierung zu erklären. Dennoch sind die Vorteile eindeutig: Betroffene können umgehend und entsprechend der Diagnose behandelt werden. Aber auch das Gesundheitssystem kann von einer frühzeitigen Diagnose profitieren. Aus dem Vorliegen einer genetisch bestätigten Diagnose entsteht die Möglichkeit, ein Kaskadenscreening in den Familien der Betroffenen anzuschließen. Durch die dominante Erbfolge der Krankheit haben statistisch 50 Prozent der Verwandten die identische Mutation. Daher kann bei ihnen gezielt nach dieser Mutation gesucht werden, was verglichen mit der umfassenden genetischen Untersuchung beim Indexfall nur etwa 10 Prozent der Kosten verursacht. Ein Bericht von HEART UK zeigt, dass selbst dann, wenn nur 50 Prozent der Kaskadenfälle innerhalb der Familien entdeckt werden, ein Einsparpotenzial von 1,7 Millionen Pfund pro Jahr für die Behandlung von KHK besteht.⁶⁸ Ein an FH ALERT angeschlossenes Kaskadenscreening kann so zu einer weiteren Wertsteigerung des Screening-Ansatzes führen. In Deutschland wurde mit CaRe High - Cascade Screening and Registry for High Cholesterol - im Jahr 2015 der erste strukturierte Ansatz zum Kaskadenscreening ins Leben gerufen.²³ Durch die Kombination eines Programms zur Identifizierung Betroffener in der Allgemeinbevölkerung (FH ALERT) mit einer adäquaten Therapie und einem angeschlossenen Kaskadenscreening über CaRe High profitieren also nicht ausschließlich identifizierte Patientinnen und Patienten.

Zusätzlich trägt dieser Ansatz dazu bei, dass betroffene Familienangehörige rechtzeitig identifiziert und behandelt werden können. Damit wird auch die Chance erhöht, dass sich deren Lebenszeit verlängert und Kosten aufgrund veränderter Ereignisse eingespart werden können. Der Effekt eines angeschlossenen Kaskadenscreenings hinsichtlich der Kosteneinsparungen durch verhinderte Ereignisse ist bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

4.2.3 Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis

Bei der Interpretation des inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisses ist das Zusammenspiel der Diskontierungsrate und der jährliche Anstieg des Ereignisrisikos zu beachten. Bei Patientinnen und Patienten mit FH im jungen und mittleren Altersbereich kann der jährliche Diskontierungseffekt höher sein als der jährliche Anstieg des Ereignisrisikos verglichen mit Patientinnen und Patienten mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie. Das rührt daher, dass das Ausgangsrisiko im FH-Kollektiv von vornherein zwar höher, dafür aber die Risikosteigerung verhältnismäßig geringer ist. Das führt dazu, dass das Verhältnis der inkrementellen Kosten im FH-Kollektiv mit zunehmendem Alter bei Therapiebeginn nicht grundsätzlich abnimmt. Daraus resultiert, dass insbesondere bei Einbezug der Testung mit 2.000 € kein einheitliches Ergebnismuster bei den inkrementellen Kostenverhältnissen vorliegen.

Die Verwendung des inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisses ist im Bereich der Gesundheitsökonomie weithin akzeptiert, um neue Behandlungen, Verfahren und Therapien zu bewerten und einzuordnen. Globale, einheitliche Schwellenwerte, die zu einer eindeutigen Klassifizierung von Strategien als „kosteneffektiv“ oder „nicht kosteneffektiv“ führen, existieren nicht. Um die Ergebnisse dieser Analyse einordnen zu können, dienen häufig akzeptierte Schwellenwerte von 100.000 € pro QALY in einer Vielzahl von Ländern und 150.000 \$ pro QALY in den Vereinigten Staaten als Orientierung.^{69, 70} Des Weiteren wird in einer Übersichtsarbeit von Schwarzer et al. das Bruttoinlandsprodukt (BIP) pro Kopf zur Einstufung der Kosteneffektivität herangezogen. Wohingegen Beträge bis zum einfachen BIP pro Kopf – in Deutschland 40.000 € – als „sehr kosteneffektiv“ gewertet werden, gelten Beträge bis zum dreifachen BIP – in Deutschland 120.000 € – immer noch als kosteneffektiv.⁷¹

Der höchste Wert für inkrementelle Kosten liegt bei dieser Auswertung bei 32.400 € pro gewonnenem Lebensjahr bei Patientinnen und Patienten, die nicht getestet und alle gemäß einer gewöhnlichen Hypercholesterinämie behandelt werden deutlich unter den beschriebenen Schwellenwerten. Daraus resultiert, dass der Ansatz von FH ALERT mit angeschlossener Diagnostik und leitliniengerechter Therapie grundlegend kosteneffektiv ist. Nach Schwarzer et al. kann dieses Vorgehen sogar noch als sehr kosteneffektiv eingestuft werden.⁷¹ Darüber hinaus wurde für einige der in diese Auswertung integrierten Medikamente die Kosteneffektivität bereits nachgewiesen. Dazu zählen Statine, die auch beim Einsatz bei jüngeren Menschen als kosteneffektiv gelten. Das gilt insbesondere für das hier eingesetzte Rosuvastatin.^{72, 73} Darüber hinaus gilt eine Ezetimib-Therapie – insbesondere in Kombination mit einer Statintherapie – als kosteneffektiv.⁷⁴ Bei PCSK9-Inhibitoren ist das Bild etwas differenzierter. Die Kosteneffektivität ist beim Einsatz bei Hochrisikopatientinnen und -patienten sicher gegeben.³⁰ Das ist bedingt durch die deutlich höheren Jahrestherapiekosten verglichen mit den übrigen Medikamenten und fügt sich nahtlos in die Ergebnisse dieser Analyse ein. Bempedoinsäure ist aufgrund ihres Effekts auf die LDL-C-Senkung und der jüngsten CVE-Ergebnisstudie in die Therapienkaskade integriert.⁷⁵ Frühere Analysen zeigten, dass die Kosteneffektivität von Bempedoinsäure begrenzt sein kann.⁷⁶ Für Australien wurde berechnet, dass keine Kosteneffektivität besteht, wenn die Jahrestherapiekosten 600 australische Dollar, das

entsprach zum damaligen Zeitpunkt etwa 415 €, übersteigen.⁷⁷ Aber auch diese verglichen mit Statinen und Ezetimib teurere Therapie weist in dieser Therapiekaskade Kosteneffektivität auf.

4.2.4 Gendiagnostik

Ein weiterer integraler Bestandteil dieser gesundheitsökonomischen Evaluation ist die Einbeziehung genetischer Untersuchungen in die Diagnostik. Generell ist festzustellen, dass alle inkrementellen Kosten inklusive gendiagnostischer Untersuchungen auf Grundlage der beschriebenen allgemeinen Richtwerte kosteneffektiv sind. Darüber hinaus zeigt sich eine für die Gesamtbewertung relevante Tendenz: Die Testkosten von 387,50 € beginnen sich durch die korrekte Behandlung und dadurch vermiedene Ereigniskosten ab dem dritten Behandlungsschritt mit PCSK9-Hemmern zu amortisieren. Untermauert wird diese Tendenz dadurch, dass der höchste Wert für ICERs bei maximaler Therapieeskalation im Kollektiv der nicht getesteten Patientinnen und Patienten zu finden ist. Eine weitere logische Konsequenz, ist dass sich niedrigere Testkosten durch das Einbeziehen des Kaskadentestens eher amortisieren als höhere Testkosten.

Allerdings übersteigt die Bedeutung der genetischen Untersuchung die simplifizierte Kostenbetrachtung. Eine vorliegende FH-Mutation erhöht per se das Risiko für eine KHK.⁷⁸ Ein Mutationsnachweis verändert darüber hinaus die Zielwerte des LDL-Cholesterins und ermöglicht dem behandelnden ärztlichen Fachpersonal eine adäquate Anpassung der Therapie. Zusätzlich steigt die Motivation der Patientinnen und Patienten erheblich, die häufig in erster Linie verschriebenen Statine regelmäßig und langfristig einzunehmen. In mehreren Studien verbessert das Wissen über eine Mutation die Adhärenz.⁷⁹ Die Therapietreue wiederum korreliert eng mit der Wirksamkeit von Statinen.⁸⁰ Diese Erkenntnisse sind analog auf die Verschreibung von PCSK9-Inhibitoren anwendbar.⁸¹ So scheint insgesamt eine Verbesserung der Adhärenz bei Kenntnis der genetisch bestätigten Diagnose wahrscheinlich. Zusätzlich erhöht die Nutzung diagnostischer Scores, wie der im FH ALERT-Prozess angebotene DLCN-Score, die Vortestwahrscheinlichkeit und erweist sich in Kombination mit dem Kaskadenscreening als kosteneffektiv.⁸² Bei FH ALERT wurde sowohl der DLCN-Score angeboten als auch über das Kaskadenscreening bei CaRe High informiert. Der Effekt des DLCN-Scores wird aufgrund einer validen Datenbasis nicht in diese Evaluation integriert. Konsequentes Kaskadenscreening verringert die durchschnittlichen Kosten einer genetischen Untersuchung und hat damit einen positiven Effekt auf die Kosteneffektivität des Ansatzes.

Der Ansatz von FH ALERT und anschließender Diagnostik sowie leitliniengerechter Therapie ist kosteneffektiv. Der konsequente Einschluss genetischer Untersuchungen bietet neben der sicheren Diagnose den großen Vorteil, dass die Zielwerte der getesteten Personen für die anschließende Therapie gemäß Testergebnis und Leitlinien festgelegt werden können, da für Patientinnen und Patienten mit Mutationsnachweis prinzipiell niedrigere Zielwerte vorgesehen sind.

4.2.5 Einordnung in den aktuellen politischen Diskurs

Am 19. Juni 2024 erschien der Referentenentwurf des Gesetzes zur Stärkung der Herzgesundheit (GHG). Ziel dieses Gesetzesentwurfs ist es, „(...) durch ein Bündel an Maßnahmen die Früherkennung und die Versorgung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verbessern und so die Herz-Kreislauf-Gesundheit in der Bevölkerung zu stärken.“⁸³ Innerhalb dieses Gesetzesentwurfs spielt die Früherkennung der

familiären Hypercholesterinämie eine zentrale Rolle. Neben einer Berücksichtigung des Themas bei der J1-Untersuchung mittels Fragebögen zu Familienanamnese und Hinweisen zu Risikoverhalten soll auch die Früherkennung bei Erwachsenen gestärkt werden. Dafür sollen neu zu schaffende Check-up Untersuchungen im Alter von 25, 35 und 50 Jahren dienen, in die neben standardisierten Fragebögen auch Laboruntersuchungen eingeschlossen werden. Die detaillierte Ausarbeitung einzelner Maßnahmen der jeweiligen Früherkennungsuntersuchungen soll in einer Rechtsverordnung erfolgen. Zusätzlich soll zur Prävention die Verschreibung von Statinen gestärkt werden.

Dieser Gesetzesentwurf wird kontrovers diskutiert und findet neben Zuspruch auch fortwährende Kritik. Dazu wurde im Deutschen Ärzteblatt beispielsweise ein Artikel veröffentlicht, der über kritische Äußerungen aus Fachkreisen berichtet. So sieht der stellvertretende Vorsitzende der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) die breite Anwendung von Statinen als kritischen Punkt. Zudem wird das Eingreifen des Ministeriums in eine solche Entscheidung kritisiert, da die Sicherstellung der medizinischen Versorgung eine Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) darstelle. Dabei werden auch Themenschwerpunkte wie Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit aufgegriffen.⁸⁴ Auch Klaus Reinhardt, Präsident der Bundesärztekammer verweist im Ärzteblatt auf den G-BA und fordert den Einbezug wissenschaftlicher Plausibilität.⁸⁵

Beispielhaft zeigt diese Zusammenfassung der Situation, dass der aktuelle Diskurs vielmehr von Vertreten von Meinungen, als von auf Daten beruhenden Argumenten geprägt ist. (Stand: Juli 2024)

Die Ausgangslage ist eindeutig: In Deutschland leben zu viele Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, deren Krankheit nicht identifiziert ist. Die Folgen ausbleibender Diagnostik und adäquater Therapie sind in dieser Arbeit hinreichend beschrieben. Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation bieten Anhaltspunkte für eine wissenschaftliche Einordnung der Situation:

Früherkennung

Die Stärkung der Früherkennung per se ist ein sinnvolles Anliegen, um mehr Patientinnen und Patienten mit FH zu identifizieren. Im Gesetz sind neue Check-ups und Früherkennungsmaßnahmen, die einer eigenen organisatorischen Struktur bedürfen, aufgezählt. Allerdings kann auch FH ALERT als ein solches Früherkennungsprogramm gesehen werden. Der Vorteil von FH ALERT ist die im Vergleich einfache Integration in den ärztlichen Alltag und das Vermeiden des zusätzlichen organisatorischen Aufwandes neuer Check-up-Untersuchungen. Der Nachteil von FH ALERT stellt die Automatisierung da. Patientinnen und Patienten werden zum einen nicht systematisch zu Check-ups eingeladen, weswegen vermutlich ein höherer Prozentanteil nicht teilnimmt und zum anderen werden ausschließlich die LDL-C bzw. TC-Werte begutachtet. Bereits existente lipidsenkende Therapien, Anamnese und Familienanamnese können aufgrund der Methodik nicht berücksichtigt werden. Dennoch kann eine flächendeckende Integration des FH ALERT Ansatzes die Masse an organisatorischen und bürokratischen Hürden reduzieren. Das gilt im Speziellen dann, wenn FH ALERT mit bereits existenten Check-up-Untersuchungen (Check-up 35) kombiniert wird.

Diagnostik und Medikation – eine Handlungsempfehlung

Bei grenzwertüberschreitenden LDL-C-Werten ist laut S3-Leitlinie – Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention aus dem Jahr 2017 eine

gendiagnostische Untersuchung empfohlen.¹⁷ Betrachtet man die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation, amortisieren sich genetische Untersuchungen erst bei fortgeschrittener Therapieeskalation, insbesondere dann, wenn die Therapie früh eingeleitet wird. Der eindeutige Vorteil einer initialen genetischen Untersuchung ist neben Adhärenz und Klarheit vor allem das Wissen über die reale Krankheit. Liegt eine FH vor, müssen die LDL-C-Zielwerte vermindert werden. Eine der Datenlage dieser Arbeit entsprechende und dennoch pragmatische Lösung bietet die Einführung einer Kompromisslösung. Diese kann wie folgt aussehen:

Personen mit erhöhten Cholesterinwerten werden zunächst ohne die Durchführung einer gendiagnostischen Untersuchung mit Statinen und Ezetimib behandelt. Allerdings gelten zu Beginn für alle Personen – auch ohne eine genetische Untersuchung – die Zielwerte von Patientinnen und Patienten mit FH. So beugt man einer zu geringen Therapieintensität vor. Werden diese Zielwerte mit Hilfe von Statin- und Ezetimib-Therapie nicht erreicht, wird eine genetische Diagnostik durchgeführt und gegebenenfalls die Therapie entsprechend angepasst. Dieses Vorgehen setzt kostenintensive Gendiagnostik an dem Punkt ein, an dem sie wirklich notwendig ist. Vermutlich wird so auch die Rate positiver Befunde und damit die Vortestwahrscheinlichkeit erhöht. Zusätzlich ermöglicht dieser Ansatz ein kosteneffektives Kaskadenscreening innerhalb der Familie im Anschluss.

Abbildung 10 verdeutlicht diesen Ansatz in einer Prozessgrafik. Zur Identifikation erhöhter LDL-C-Werte kann neben den existierenden und geplanten Strukturen auch FH ALERT beitragen – ein Ansatz, der die Kommunikation zwischen Labor und behandelndem ärztlichen Fachpersonal revolutioniert.

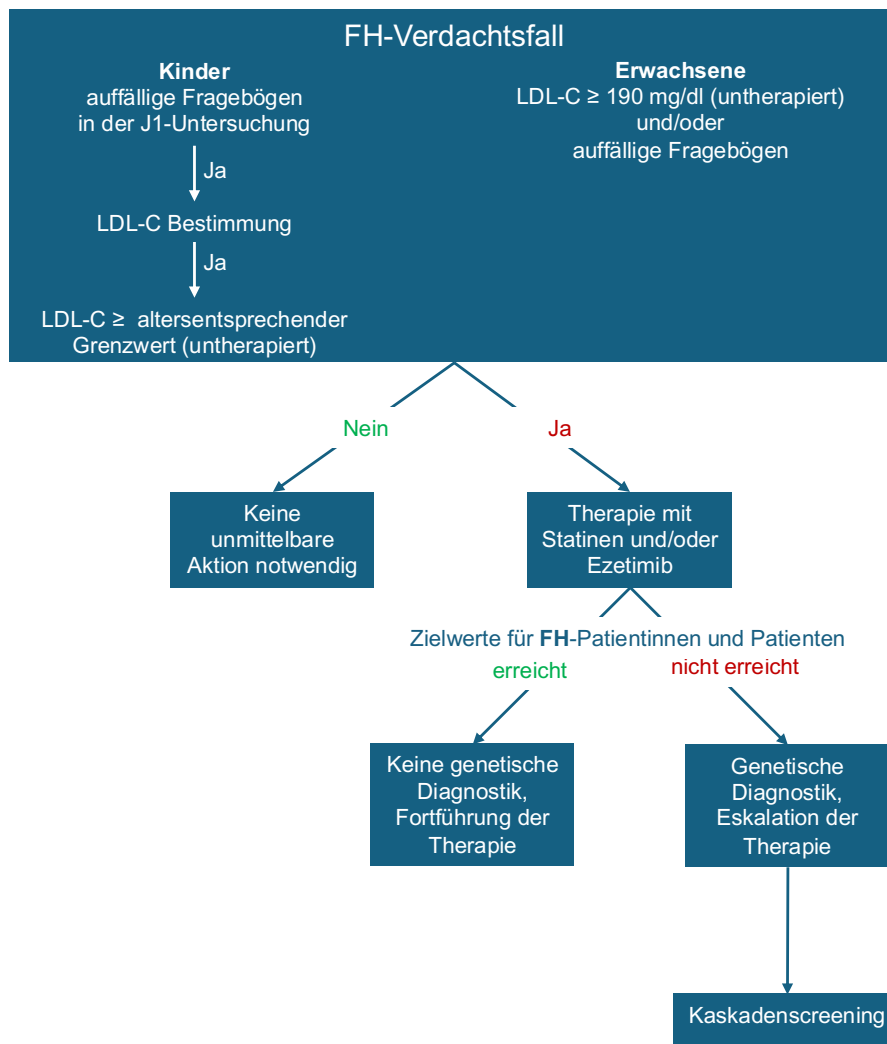


Abbildung 10: Auswertungs-basierte Empfehlung zur Vorgehensweise bei Diagnostik und Therapie von FH-Verdachtsfällen (ungeachtet der Notwendigkeit der Behandlung nur moderat erhöhten LDL-Cholesterins bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Leitlinien)

Flächendeckender Einsatz von Kaskadenscreening

Um Kaskadenscreening flächendeckend auszubauen, ist es sinnvoll, das Potenzial der einzig dauerhaft bestehenden Struktur in Deutschland auszuschöpfen: CaRe High (Cascade Screening and Registry for High Cholesterol).²³ Die im Jahr 2015 gegründete Registerstudie ist das nationale Aushängeschild hinsichtlich Kaskadenscreening und hat aktuell etwa 3.500 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (Stand August 2024). Schafft man es in diesem Kontext zusätzlich, die bürokratischen Hürden zu reduzieren und Kaskadenpatientinnen und -patienten leichter aufzufinden, kombiniert man eine pragmatische Lösung mit existierenden Strukturen.

4.3 Überprüfung der Hypothesen

Hypothese I:

FH ALERT erweist sich im Vergleich zu bisherigen Ansätzen zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit FH als effizienter.

Vergleicht man FH ALERT mit dem bis dato effektivsten Ansatz für das Kaskadenscreening, dem Dutch Lipid Clinics Cascade Screening, erscheint FH

ALERT etwa 14-mal effizienter. Erhält man beim niederländischen Ansatz eine monatliche Identifikationsrate von 0,19 Indexpatientinnen und Indexpatienten pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohnern, sind es bei FH ALERT 2,74. (siehe Kapitel 4.1.5 Einordnung des diagnostischen Ertrags)

Hypothese II:

FH ALERT erweist sich als kosteneffektiver Ansatz zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit FH.

UND

Hypothese III:

Die Kombination aus FH ALERT, genetischer Diagnostik und Behandlung ist kosteneffektiv.

Nimmt man die bekanntesten Schwellenwerte zur Beurteilung von Kosteneffektivität, 100.000 €, 150.000 \$ und 40.000 € pro QALY, liegen die höchsten inkrementellen Kosten des gesamten Ansatzes mit 32.400 € pro QALY signifikant darunter. Dieser Ansatz ist demnach kosteneffektiv.

4.4 Limitationen

4.4.1 FH ALERT

Als Limitationen der Initiative FH ALERT kann der Ausschluss von Personen über 60 Jahren angesehen werden. Trotz des natürlichen Anstiegs des Cholesterins besteht die Gefahr, Patientinnen und Patienten mit FH zu übersehen. Das gleiche Risiko gilt für die vordefinierten Grenzwerte zur Versendung von Ergänzungsbefunden am 95. Perzentil der TC- und LDL-C-Verteilung. Auch dadurch können Patientinnen und Patienten übersehen werden, da ein LDL-C Wert von unter 190 mg/dl eine FH nicht ausschließt.⁷⁸ FH ALERT unterschied nicht zwischen den bereits behandelten und den noch nicht behandelten Patientinnen und Patienten. Insbesondere diejenigen mit bereits existierender Therapie könnten übersehen worden sein. Diese Verzerrung scheint jedoch moderat, da jüngste Studien zeigen, dass Patientinnen und Patienten im Hochrisikobereich, zu denen auch Personen mit FH gehören, unterbehandelt oder gar nicht behandelt sind.^{23, 86-88} Zudem wurden keine Proben aus dem stationären Bereich eingeschlossen, wo Patientinnen und Patienten mit FH mit akutem Koronarsyndrom behandelt werden.

Die Pilotstudie FH ALERT beschränkte sich auf einen Zeitraum von 3 Monaten und zudem auf eine ländlich geprägte Region. Diese Konstellation schränkt die Repräsentativität möglicherweise ein.

Darüber hinaus war es herausfordernd, die Ergebnisse in den Kontext ähnlicher Studien einzuordnen, da nach aktuellem Wissensstand keine Publikation existiert, die den laborgestützten Ansatz von FH ALERT systematisch bewertet. Schließlich handelte es sich hierbei weder um eine klinische Studie noch gestattet die Pilotphase eine Schätzung der realen Häufigkeit von FH in der Bevölkerung. Vielmehr handelt es sich um Implementationsforschung, die die Hürden, die bei der Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit FH bestehen, beleuchtet.

Bei der Bewertung durch Einsendende und Expertinnen und Experten müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Es haben nicht alle Einsendenden Kommentare abgegeben, sodass das Bild verzerrt sein kann. Auf der anderen Seite

war der Kreis der Expertinnen und Experten relativ klein und alle waren direkt in die Initiative involviert, was möglicherweise die Repräsentativität einschränkt.

4.4.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

Zu den Limitationen, die das Pilotprojekt betreffen, kommen bezüglich der gesundheitsökonomischen Auswertung folgende hinzu:

Beim Aufsatz der Auswertung und Gestaltung der Annahmen sind Simplifizierungen unabdingbar, um die Komplexität der Analyse einzuschränken. Einige führen tendenziell zu einer Überschätzung der Ergebnisse. Dazu gehören die Annahmen eines idealen Verschreibungsverhaltens des betreuenden medizinischen Fachpersonals sowie einer idealen Adhärenz von Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus fanden ausschließlich direkte und keine indirekten Kosten wie beispielsweise Folgekosten durch Bettlägerigkeit oder Arbeitsunfähigkeit Berücksichtigung.

Andere Vereinfachungen wiederum führen auch zu einer Unterschätzung der Ergebnisse: Wie bei den meisten gesundheitsökonomischen Analysen ist auch hier nur ein nicht-fatales Ereignis berücksichtigt – auf ein nicht-fatales Ereignis kann also kein weiteres nicht-fatales folgen. Das Risiko, das sich aus einem weiteren nicht-fatalen Ereignis ergibt, wird also nicht in die Risikobewertung einbezogen. Ein möglicher steigende Effekt einer Therapie bei höherem Risiko wird damit eliminiert. Zudem wurden ausschließlich Ereignisübergänge innerhalb einer Ätiologie berücksichtigt. So konnten in diesem Modell beispielsweise Patientinnen und Patienten mit nicht-fatalen KHK-Ereignissen im Anschluss zwar ein fatales KHK-Ereignis, nicht aber einen fatales zerebrovaskuläres Ereignis erleiden.

In dem abgebildeten Szenario kommen kaum Patientinnen und Patienten für eine LDL-Apherese in Frage. Daher wurde diese Therapieoption und damit ein großer Kostenblock nicht berücksichtigt. Existieren wie in diesem Beispiel jedoch Therapien, die eine Apherese verhindern, und gleichzeitig günstiger sind, wirkt sich das auf die Effektivität des Ansatzes aus.

5 ZUSAMMENFASSUNG

FH ALERT war ein Versuch, im Labor anfallende Messungen von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin zu nutzen, um die bislang geringe Rate der Diagnose von der Familiären Hypercholesterinämie (FH) zu verbessern.

Dabei wurden routinemäßig erhobene LDL-C- und TC-Werte seitens des Labors dahingehend geprüft, ob sie vordefinierte Grenzwerte übersteigen. War dies der Fall, erhielt das behandelnde medizinische Fachpersonal neben dem Routinebefund einen Zusatzbefund, der auf das erhöhte Risiko für eine FH hinwies. Alle weiteren Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie blieben in der Verantwortung des behandelnden medizinischen Fachpersonals.

Der Ansatz erwies sich als erfolgreicher als die bislang beste Strategie zur Identifizierung von FH-Patienten, das in Holland für mehr als 20 Jahre praktizierte Kaskadenscreening.

Zusätzlich erwies sich der Ansatz mit anschließender, leitliniengerechter Therapie als kosteneffektiv. Die entscheidende Erkenntnis der gesundheitsökonomischen Evaluation ist, dass eine genetische Diagnostik, die intelligent eingesetzt ist, einen realen Mehrwert bietet. Patientinnen und Patienten mit grenzwertüberschreitenden LDL-C-Ergebnissen sollten im ersten Schritt mit Statinen und Ezetimib sowie grundlegend auf die Zielwerte von Patientinnen und Patienten mit FH therapiert werden. Werden diese Werte nicht erreicht, ist eine gendiagnostische Untersuchung sinnvoll. Diese gibt dem behandelnden medizinischen Fachpersonal die Möglichkeit, fundierte Therapieentscheidungen zu treffen und fördert die Adhärenz der Patientinnen und Patienten. Das führt auch dazu, dass kostenintensive Diagnostik sinnvoll eingesetzt wird.

Optimierungsbedarf bezogen auf die Pilotinitiative FH ALERT selbst existiert in folgenden Punkten:

- Verringerung des Papieraufwands durch Konsolidierung der einzelnen „Warnschreiben“ zu wöchentlichen kumulierten Warnschreiben;
- frühere Sensibilisierung für TC/LDL-C vor Beginn der Initiative durch Aufklärungsveranstaltungen;
- Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften und wichtiger Meinungsbildnerinnen und Meinungsbildner in die Sensibilisierungsmaßnahmen;
- regelmäßige Wiederholung oder Verstärkung der Initiative.

Grundlegend bleibt festzuhalten: Die Qualität dieses Ansatzes liegt in seiner Schlichtheit. Das behandelnde medizinische Fachpersonal wird in der Routine über hohes und sehr hohes Risiko bei potenziellen Patientinnen und Patienten mit FH informiert. Obwohl durch bereits bestehende lipidsenkende Therapie möglicherweise einige FH-Fälle nicht entdeckt werden, sprechen die Ergebnisse für sich. Der Einbezug der gesundheitsökonomischen Perspektive zeigt, dass auch ein konsequentes und risikogerechtes Therapieren der FH kosteneffektiv ist. Therapiert man alle Patientinnen und Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten zunächst ohne genetische Diagnostik auf die Zielwerte von Patientinnen und Patienten mit FH und setzt genetische Tests dann ein, wenn diese Zielwerte mit Statinen und Ezetimib nicht erreicht werden, wird die Kosteneffektivität gesteigert.

Die Integration des Kommunikationsansatzes FH ALERT kann nicht nur die Diagnoserate der familiären Hypercholesterinämie erhöhen. Vielmehr hat er das Potenzial die Diagnoserate anderer genetischer Erkrankungen zu erhöhen. Labore können so ihren Partnerinnen und Partnern sowie Zuweiserinnen und Zuweisern Mehrwerte liefern, die die reinen Laborergebnisse überschreiten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Literatur

1. Gressner, AM, Gressner, OA: medizinische Diagnose. In: *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Herausgegeben von GRESSNER, A. M., ARNDT, T., Berlin, Heidelberg, Springer, 2019, S. 691-691.
2. VDPGH Verband der Diagnostica-Industrie e. V.: „64 Prozent aller ärztlicher Diagnosen wären ohne Labortests nicht möglich“, 2016. <https://healthcare-in-europe.com/de/news/64-prozent-aller-aerztlicher-diagnosen-waeren-ohne-labortests-nicht-moeglich.html>. Abgerufen 02.05.2019
3. Schöneberg, K, Wilke, P, Klotz, S, Venzke, O, Wulff, M: *Branchenanalyse Laboranalytik: Wirtschaftliche Trends, Beschäftigungsentwicklung, Arbeits- und Gehaltsbedingungen*. Herausgegeben von HANS-BÖCKLER-STIFTUNG, Düsseldorf, 2016.
4. Schöneberg, K: *Branchenanalyse Laboranalytik - Update*. Herausgegeben von HANS-BÖCKLER-STIFTUNG, Düsseldorf, 2020.
5. Abifadel, M, Varret, M, Rabes, JP, Allard, D, Ouguerram, K, Devillers, M, Cruaud, C, Benjannet, S, Wickham, L, Erlich, D, Derre, A, Villeger, L, Farnier, M, Beucler, I, Bruckert, E, Chambaz, J, Chanu, B, Lecerf, JM, Luc, G, Moulin, P, Weissenbach, J, Prat, A, Krempf, M, Junien, C, Seidah, NG, Boileau, C: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 34: 154-156, 2003. <https://doi.org/10.1038/ng1161>
6. Klose, G, Laufs, U, Marz, W, Windler, E: Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 111: 523-529, 2014. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0523>
7. Nordestgaard, BG, Chapman, MJ, Humphries, SE, Ginsberg, HN, Masana, L, Descamps, OS, Wiklund, O, Hegele, RA, Raal, FJ, Defesche, JC, Wiegman, A, Santos, RD, Watts, GF, Parhofer, KG, Hovingh, GK, Kovanen, PT, Boileau, C, Aversa, M, Boren, J, Bruckert, E, Catapano, AL, Kuivenhoven, JA, Pajukanta, P, Ray, K, Stalenhoef, AF, Stroes, E, Taskinen, MR, Tybjaerg-Hansen, A, European Atherosclerosis Society Consensus, P: 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*, 34: 3478-3490a, 2013. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>
8. Schmidt, N, Schmidt, B, Dressel, A, Gergei, I, Klotsche, J, Pieper, L, Scharnagl, H, Kleber, ME, Marz, W, Lehnert, H, Pittrow, D, Stalla, G, Wittchen, HU, Grammer, TB: Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. *Atherosclerosis*, 266: 24-30, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.019>
9. Sanna, C, Stephenne, X, Revencu, N, Smets, F, Sassolas, A, Di Filippo, M, Descamps, OS, Sokal, EM: Homozygous familial hypercholesterolemia in childhood: Genotype-phenotype description, established therapies and perspectives. *Atherosclerosis*, 247: 97-104, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.009>
10. Beheshti, SO, Madsen, CM, Varbo, A, Nordestgaard, BG: Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*, 75: 2553-2566, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>

11. Mundal, L, Sarancic, M, Ose, L, Iversen, PO, Borgan, JK, Veierod, MB, Leren, TP, Retterstol, K: Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*, 3: e001236, 2014. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001236>
12. Verschmissen, J, Oosterveer, DM, Yazdanpanah, M, Defesche, JC, Basart, DC, Liem, AH, Heeringa, J, Witteman, JC, Lansberg, PJ, Kastelein, JJ, Sijbrands, EJ: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*, 337: a2423, 2008. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2423>
13. Goldberg, AC, Hopkins, PN, Toth, PP, Ballantyne, CM, Rader, DJ, Robinson, JG, Daniels, SR, Gidding, SS, de Ferranti, SD, Ito, MK, McGowan, MP, Moriarty, PM, Cromwell, WC, Ross, JL, Ziajka, PE, National Lipid Association Expert Panel on Familial, H: 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*, 5: S1-8, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.04.003>
14. Sturm, AC, Knowles, JW, Gidding, SS, Ahmad, ZS, Ahmed, CD, Ballantyne, CM, Baum, SJ, Bourbon, M, Carrie, A, Cuchel, M, de Ferranti, SD, Defesche, JC, Freiburger, T, Hersberger, RE, Hovingh, GK, Karayan, L, Kastelein, JJP, Kindt, I, Lane, SR, Leigh, SE, Linton, MF, Mata, P, Neal, WA, Nordestgaard, BG, Santos, RD, Harada-Shiba, M, Sijbrands, EJ, Stitzel, NO, Yamashita, S, Wilemon, KA, Ledbetter, DH, Rader, DJ, Convened by the Familial Hypercholesterolemia, F: Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 72: 662-680, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
15. Catapano, AL, Graham, I, De Backer, G, Wiklund, O, Chapman, MJ, Drexel, H, Hoes, AW, Jennings, CS, Landmesser, U, Pedersen, TR, Reiner, Z, Riccardi, G, Taskinen, MR, Tokgozoglu, L, Verschuren, WMM, Vlachopoulos, C, Wood, DA, Zamorano, JL, Cooney, MT, Group, ESCSD: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37: 2999-3058, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
16. Mach, F, Baigent, C, Catapano, AL, Koskinas, KC, Casula, M, Badimon, L, Chapman, MJ, De Backer, GG, Delgado, V, Ference, BA, Graham, IM, Halliday, A, Landmesser, U, Mihaylova, B, Pedersen, TR, Riccardi, G, Richter, DJ, Sabatine, MS, Taskinen, MR, Tokgozoglu, L, Wiklund, O, Group, ESCSD: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41: 111-188, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
17. Ludt, S, Angelow, A, Baum, E, Chenot, J-Fo, Donner-Banzhoff, N, Egidi, Gn, Fessler, J, Haasenritter, Jr, Popert, U: *Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention*. S3-Leitlinie, DEGAM-Leitlinie Nr. 19, 2017, AWMF-Register-Nr. 053-024. <https://www.degam.de/leitlinie-s3-053-024>
18. Williams, RR, Hunt, SC, Schumacher, MC, Hegele, RA, Leppert, MF, Ludwig, EH, Hopkins, PN: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*, 72: 171-176, 1993. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90155-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90155-6)
19. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*, 303: 893-896, 1991. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6807.893>
20. Defesche, JC, Lansberg, PJ, Umans-Eckenhuis, MA, Kastelein, JJ: Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*, 4: 59-65, 2004. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822987>

23. Schmidt, N, Grammer, T, Gouni-Berthold, I, Julius, U, Kassner, U, Klose, G, König, C, Laufs, U, Otte, B, Steinhagen-Thiessen, E, Wanner, C, März, W: CaRe high - Cascade screening and registry for high cholesterol in Germany. *Atheroscler Suppl*, 30: 72-76, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.015>
24. Richards, S, Aziz, N, Bale, S, Bick, D, Das, S, Gastier-Foster, J, Grody, WW, Hegde, M, Lyon, E, Spector, E, Voelkerding, K, Rehm, HL, Committee, ALQA: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17: 405-424, 2015. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
25. Richardson, SA: *Interviewing Its Forms and Functions*. Herausgegeben von BASIC BOOKS, New York, 1965.
26. Atteslander, P, Cromm, J, Grabow, B, Klein, H, Maurer, A, Siebert, S: *Methoden der empirischen Sozialforschung*. Herausgegeben von ERICH SCHMIDT VERLAG GMBH & CO KG, Berlin, 2010.
27. Prospective Studies Collaboration, Lewington, S, Whitlock, G, Clarke, R, Sherliker, P, Emberson, J, Halsey, J, Qizilbash, N, Peto, R, Collins, R: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 370: 1829-1839, 2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
28. Statistisches Bundesamt (Destatis): Junge Männer in der Überzahl: Bei den 18- bis 29-Jährigen kommen im Schnitt 1 086 Männer auf 1 000 Frauen. Insgesamt leben dagegen mehr Frauen als Männer in Deutschland, 2023. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2023/PD23_46_p002.html#:~:text=November%20mitteilt%2C%20kamen%20zum%20Jahresende,Männern%20je%201%20000%20Frauen. Abgerufen 02.01.2024.
29. Ballantyne, CM, Laufs, U, Ray, KK, Leiter, LA, Bays, HE, Goldberg, AC, Stroes, ES, MacDougall, D, Zhao, X, Catapano, AL: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*, 27: 593-603, 2020. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
31. Silverman, MG, Ference, BA, Im, K, Wiviott, SD, Giugliano, RP, Grundy, SM, Braunwald, E, Sabatine, MS: Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316: 1289-1297, 2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
32. Umans-Eckenhausen, MA, Defesche, JC, Sijbrands, EJ, Scheerder, RL, Kastelein, JJ: Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*, 357: 165-168, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03587-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03587-X)
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Icosapent-Ethyl (Dyslipidämie, vorbehandelte Patienten), Modul 3, 2021. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/730/>. Abgerufen 01.07.2022.
34. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse aus der laufenden Berechnung von Periodensterbetafeln für Deutschland und die Bundesländer 2017/2019, 2020. https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00056833/5126204197004a.pdf. Abgerufen 01.11.2022.

35. Mundal, LJ, Igland, J, Veierod, MB, Holven, KB, Ose, L, Selmer, RM, Wisloff, T, Kristiansen, IS, Tell, GS, Leren, TP, Retterstol, K: Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*, 104: 1600-1607, 2018. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312706>
36. Winkelmann, BR, März, W, Boehm, BO, Zotz, R, Hager, J, Hellstern, P, Senges, J: Rationale and design of the LURIC study - a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics*, 2: S1-S73, 2001. <https://doi.org/10.1517/14622416.2.1.S1>
37. Ballantyne, CM, Vega, GL, East, C, Richards, G, Grundy, SM: Low-density lipoprotein metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*, 36: 270-276, 1987. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90187-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90187-9)
38. Cohen, JC, Pertsemlidis, A, Fahmi, S, Esmail, S, Vega, GL, Grundy, SM, Hobbs, HH: Multiple rare variants in NPC1L1 associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103: 1810-1815, 2006. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508483103>
39. Wang, LJ, Wang, J, Li, N, Ge, L, Li, BL, Song, BL: Molecular characterization of the NPC1L1 variants identified from cholesterol low absorbers. *J Biol Chem*, 286: 7397-7408, 2011. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.178368>
40. Bennet, AM, Di Angelantonio, E, Ye, Z, Wensley, F, Dahlin, A, Ahlbom, A, Keavney, B, Collins, R, Wiman, B, de Faire, U, Danesh, J: Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *Jama*, 298: 1300-1311, 2007. <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1300>
41. Wang, LR, McIntyre, AD, Hegele, RA: Complex genetic architecture in severe hypobetalipoproteinemia. *Lipids in health and disease*, 17: 48, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0680-1>
42. Argyri, L, Dafnis, I, Theodossiou, TA, Gantz, D, Stratikos, E, Chroni, A: Molecular basis for increased risk for late-onset Alzheimer disease due to the naturally occurring L28P mutation in apolipoprotein E4. *J Biol Chem*, 289: 12931-12945, 2014. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.538124>
43. Kamboh, MI, Aston, CE, Perez-Tur, J, Kokmen, E, Ferrell, RE, Hardy, J, DeKosky, ST: A novel mutation in the apolipoprotein E gene (APOE*4 Pittsburgh) is associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 263: 129-132, 1999. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00129-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00129-9)
44. Hansel, B, Carrie, A, Brun-Druc, N, Leclert, G, Chantepie, S, Coiffard, AS, Kahn, JF, Chapman, MJ, Bruckert, E: Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis*, 234: 162-168, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.030>
45. Buonomo, PS, Iughetti, L, Pisciotta, L, Rabacchi, C, Papadia, F, Bruzzi, P, Tummolo, A, Bartuli, A, Cortese, C, Bertolini, S, Calandra, S: Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 262: 71-77, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.002>
46. Alves, AC, Etxebarria, A, Soutar, AK, Martin, C, Bourbon, M: Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet*, 23: 1817-1828, 2014. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt573>
47. Motazacker, MM, Peter, J, Treskes, M, Shoulders, CC, Kuivenhoven, JA, Hovingh, GK: Evidence of a polygenic origin of extreme high-density lipoprotein

- cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33: 1521-1528, 2013. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301505>
48. Pirillo, A, Garlaschelli, K, Arca, M, Averna, M, Bertolini, S, Calandra, S, Tarugi, P, Catapano, AL, Group, L: Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis Supplements*, 29: 17-24, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002>
49. Dron, JS, Hegele, RA: Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol*, 28: 161-169, 2017. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000386>
50. Holla, OL, Nakken, S, Mattingsdal, M, Ranheim, T, Berge, KE, Defesche, JC, Leren, TP: Effects of intronic mutations in the LDLR gene on pre-mRNA splicing: Comparison of wet-lab and bioinformatics analyses. *Molecular genetics and metabolism*, 96: 245-252, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.12.014>
51. Maxwell, KN, Hart, SN, Vijai, J, Schrader, KA, Slavin, TP, Thomas, T, Wubbenhorst, B, Ravichandran, V, Moore, RM, Hu, C, Guidugli, L, Wenz, B, Domchek, SM, Robson, ME, Szabo, C, Neuhausen, SL, Weitzel, JN, Offit, K, Couch, FJ, Nathanson, KL: Evaluation of ACMG-Guideline-Based Variant Classification of Cancer Susceptibility and Non-Cancer-Associated Genes in Families Affected by Breast Cancer. *American journal of human genetics*, 98: 801-817, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.02.024>
52. Marmontel, O, Charriere, S, Simonet, T, Bonnet, V, Dumont, S, Mahl, M, Jacobs, C, Nony, S, Chabane, K, Bozon, D, Janin, A, Peretti, N, Lachaux, A, Bardel, C, Millat, G, Moulin, P, Marcais, C, Di Filippo, M: Single, short in-del, and copy number variations detection in monogenic dyslipidemia using a next-generation sequencing strategy. *Clinical genetics*, 94: 132-140, 2018. <https://doi.org/10.1111/cge.13250>
53. Bertolini, S, Pisciotta, L, Rabacchi, C, Cefalu, AB, Noto, D, Fasano, T, Signori, A, Fresa, R, Averna, M, Calandra, S: Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*, 227: 342-348, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.007>
54. Hobbs, HH, Brown, MS, Goldstein, JL: Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*, 1: 445-466, 1992. <https://doi.org/10.1002/humu.1380010602>
55. Cassanelli, S, Bertolini, S, Roller, M, De Stefano, F, Casarino, L, Elicio, N, Naselli, A, Calandra, S: A 'de novo' point mutation of the low-density lipoprotein receptor gene in an Italian subject with primary hypercholesterolemia. *Clinical genetics*, 53: 391-395, 1998. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1998.tb02752.x>
56. Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S, Albus, C, Brotons, C, Catapano, AL, Cooney, MT, Corra, U, Cosyns, B, Deaton, C, Graham, I, Hall, MS, Hobbs, FDR, Lochen, ML, Lollgen, H, Marques-Vidal, P, Perk, J, Prescott, E, Redon, J, Richter, DJ, Sattar, N, Smulders, Y, Tiberi, M, van der Worp, HB, van Dis, I, Verschuren, WMM, Binno, S, Group, ESCSD: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37: 2315-2381, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

57. Stone, NJ, Robinson, JG, Lichtenstein, AH, Bairey Merz, CN, Blum, CB, Eckel, RH, Goldberg, AC, Gordon, D, Levy, D, Lloyd-Jones, DM, McBride, P, Schwartz, JS, Shero, ST, Smith, SC, Jr., Watson, K, Wilson, PW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63: 2889-2934, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>
58. Grundy, SM, Stone, NJ, Bailey, AL, Beam, C, Birtcher, KK, Blumenthal, RS, Braun, LT, de Ferranti, S, Faiella-Tommasino, J, Forman, DE, Goldberg, R, Heidenreich, PA, Hlatky, MA, Jones, DW, Lloyd-Jones, D, Lopez-Pajares, N, Ndumele, CE, Orringer, CE, Peralta, CA, Saseen, JJ, Smith, SC, Jr., Sperling, L, Virani, SS, Yeboah, J: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 139: e1082-e1143, 2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>
59. Umans-Eckenhausen, MA, Defesche, JC, van Dam, MJ, Kastelein, JJ: Long-term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, 163: 65-68, 2003. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.65>
60. Claassen, L, Henneman, L, van der Weijden, T, Marteau, TM, Timmermans, DR: Being at risk for cardiovascular disease: perceptions and preventive behavior in people with and without a known genetic predisposition. *Psychol Health Med*, 17: 511-521, 2012. <https://doi.org/10.1080/13548506.2011.644246>
61. Grenkowitz, T, Kassner, U, Wuhle-Demuth, M, Salewsky, B, Rosada, A, Zemojtel, T, Hopfenmuller, W, Isermann, B, Borucki, K, Heigl, F, Laufs, U, Wagner, S, Kleber, ME, Binner, P, Marz, W, Steinhagen-Thiessen, E, Demuth, I: Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 253: 88-93, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.037>
62. Leren, TP, Bogsrud, MP: Molecular genetic testing for autosomal dominant hypercholesterolemia in 29,449 Norwegian index patients and 14,230 relatives during the years 1993-2020. *Atherosclerosis*, 322: 61-66, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.022>
63. Jahn, B, Santamaria, J, Dieplinger, H, Binder, CJ, Ebenbichler, C, Scholl-Burgi, S, Conrads-Frank, A, Rochau, U, Kuhne, F, Stojkov, I, Todorovic, J, James, L, Siebert, U: Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions. *Atherosclerosis*, 355: 15-29, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1011>
64. Page, C, Zheng, H, Wang, H, Rai, TS, O'Kane, M, Hart, P, McKee, S, Watterson, S: A comparison of the Netherlands, Norway and UK familial hypercholesterolemia screening programmes with implications for target setting and the UK's NHS long term plan. *PLOS Glob Public Health*, 3: e0001795, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001795>
65. Ademi, Z, Norman, R, Pang, J, Liew, D, Zoungas, S, Sijbrands, E, Ference, BA, Wiegman, A, Watts, GF: Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on

- investment? *Atherosclerosis*, 304: 1-8, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.007>
66. Sanin, V, Schmieder, R, Ates, S, Schlieben, LD, Wiehler, J, Sun, R, Decker, M, Sander, M, Holdenrieder, S, Kohlmayer, F, Friedmann, A, Mall, V, Feiler, T, Dressler, A, Strom, TM, Prokisch, H, Meitinger, T, von Scheidt, M, Koenig, W, Leipold, G, Schunkert, H, DigiMed Bayern Consortium, BPC: Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur J Public Health*, 32: 422-428, 2022. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac007>
 67. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Gesundheits-Check-up, 2024. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html>. Abgerufen 15.09.2024.
 68. HEART UK: Saving lives, saving families. The health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolaemia (FH), 2014. http://heartuk.org.uk/files/uploads/HUK_SavingLivesSavingFamilies_FHreport_Feb2012.pdf. Abgerufen: 22.10.2022.
 69. Cameron, D, Ubels, J, Norstrom, F: On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action*, 11: 1447828, 2018. <https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1447828>
 70. Dubois, RW: Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here? *J Comp Eff Res*, 5: 9-11, 2016. <https://doi.org/10.2217/ce.15.50>
 71. Schwarzer, R, Rochau, U, Saverno, K, Jahn, B, Bornschein, B, Muehlberger, N, Flatscher-Thoeni, M, Schnell-Inderst, P, Sroczynski, G, Lackner, M, Schall, I, Hebborn, A, Pugner, K, Fehervary, A, Brixner, D, Siebert, U: Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*, 4: 485-504, 2015. <https://doi.org/10.2217/ce.15.38>
 72. Kohli-Lynch, CN, Bellows, BK, Zhang, Y, Spring, B, Kazi, DS, Pletcher, MJ, Vittinghoff, E, Allen, NB, Moran, AE: Cost-Effectiveness of Lipid-Lowering Treatments in Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 78: 1954-1964, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.065>
 73. Gandhi, SK, Jensen, MM, Fox, KM, Smolen, L, Olsson, AG, Paulsson, T: Cost-effectiveness of rosuvastatin in comparison with generic atorvastatin and simvastatin in a Swedish population at high risk of cardiovascular events. *Clinicoecon Outcomes Res*, 4: 1-11, 2012. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S26621>
 74. Sasidharan, A, Bagepally, BS, Kumar, SS, Jagadeesh, KV, Natarajan, M: Cost-effectiveness of Ezetimibe plus statin lipid-lowering therapy: A systematic review and meta-analysis of cost-utility studies. *PLoS One*, 17: e0264563, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264563>
 75. Nissen, SE, Lincoff, AM, Brennan, D, Ray, KK, Mason, D, Kastelein, JJP, Thompson, PD, Libby, P, Cho, L, Plutzky, J, Bays, HE, Moriarty, PM, Menon, V, Grobbee, DE, Louie, MJ, Chen, CF, Li, N, Bloedon, L, Robinson, P, Horner, M, Sasiela, WJ, McCluskey, J, Davey, D, Fajardo-Campos, P, Petrovic, P, Fedacko, J, Zmuda, W, Lukyanov, Y, Nicholls, SJ, Investigators, CO: Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*, 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
 76. Agboola, F, Lin, GA, Kazi, DS, McKenna, A, Pearson, SD: The effectiveness and value of bempedoic acid and inclisiran for heterozygous familial hypercholesterolemia and secondary prevention of ASCVD. *J Manag Care Spec Pharm*, 27: 961-966, 2021. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.7.961>

77. Perera, K, Kam, N, Ademi, Z, Liew, D, Zomer, E: Bempedoic acid for high-risk patients with CVD as adjunct lipid-lowering therapy: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Lipidol*, 14: 772-783, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.013>
78. Khera, AV, Won, HH, Peloso, GM, Lawson, KS, Bartz, TM, Deng, X, van Leeuwen, EM, Natarajan, P, Emdin, CA, Bick, AG, Morrison, AC, Brody, JA, Gupta, N, Nomura, A, Kessler, T, Duga, S, Bis, JC, van Duijn, CM, Cupples, LA, Psaty, B, Rader, DJ, Danesh, J, Schunkert, H, McPherson, R, Farrall, M, Watkins, H, Lander, E, Wilson, JG, Correa, A, Boerwinkle, E, Merlini, PA, Ardisino, D, Saleheen, D, Gabriel, S, Kathiresan, S: Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 67: 2578-2589, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>
79. Lee, S, Akiyamen, LE, Aljenedil, S, Riviere, JB, Ruel, I, Genest, J: Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*, 26: 1262-1270, 2019. <https://doi.org/10.1177/2047487319829746>
80. Shalev, V, Chodick, G, Silber, H, Kokia, E, Jan, J, Heymann, AD: Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 169: 260-268, 2009. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.552>
81. Zafrir, B, Jubran, A: Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic. *Cardiovasc Ther*, 36: e12439, 2018. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12439>
82. Crosland, P, Maconachie, R, Buckner, S, McGuire, H, Humphries, SE, Qureshi, N: Cost-utility analysis of searching electronic health records and cascade testing to identify and diagnose familial hypercholesterolaemia in England and Wales. *Atherosclerosis*, 275: 80-87, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.021>
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG): Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit - Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Herzgesundheit (Gesundes-Herz-Gesetz – GHG), 2024. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/ghg.html>. Abgerufen 17.06.2024.
84. Deutsches Ärzteblatt: Gesundes-Herz-Gesetz: Weiterhin Kritik aus Fachkreisen, 2024. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/152714/Gesundes-Herz-Gesetz-Weiterhin-Kritik-aus-Fachkreisen>. Abgerufen 10.07.2024.
85. Deutsches Ärzteblatt: Prävention muss auf wissenschaftlicher Evidenz basieren., 2024. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/152548/Praevention-muss-auf-wissenschaftlicher-Evidenz-basieren>. Abgerufen 30.06.2024.
86. Marz, W, Dippel, FW, Theobald, K, Gorcyca, K, Iorga, SR, Ansell, D: Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis*, 268: 99-107, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020>
87. Fox, KM, Tai, MH, Kostev, K, Hatz, M, Qian, Y, Laufs, U: Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*, 107: 380-388, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1193-z>
88. Ray, KK, Molemans, B, Schoonen, WM, Giovass, P, Bray, S, Kiru, G, Murphy, J, Banach, M, De Servi, S, Gaita, D, Gouni-Berthold, I, Hovingh, GK, Jozwiak, JJ,

Jukema, JW, Kiss, RG, Kownator, S, Iversen, HK, Maher, V, Masana, L, Parkhomenko, A, Peeters, A, Clifford, P, Raslova, K, Siostrzonek, P, Romeo, S, Tousoulis, D, Vlachopoulos, C, Vrablik, M, Catapano, AL, Poulter, NR: EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28: 1279-1289, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>

Eigene Publikationen

21. Fath, F, Bengeser, A, Barresi, M, Binner, P, Schwab, S, Ray, KK, Kramer, BK, Fraass, U, Marz, W: FH ALERT: efficacy of a novel approach to identify patients with familial hypercholesterolemia. *Sci Rep*, 11: 20421, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99961-y>
22. Dressel, A, Fath, F, Krämer, BK, Klose, G, März, W: Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Germany: Benefits and Costs. *medRxiv*: 2024.2010.2017.24315649, 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.10.17.24315649>
30. Dressel, A, Schmidt, B, Schmidt, N, Laufs, U, Fath, F, Chapman, MJ, Grammer, TB, Marz, W: Cost effectiveness of lifelong therapy with PCSK9 inhibitors for lowering cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: Insights from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health cohort. *Vascul Pharmacol*, 120: 106566, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106566>

7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Grenzwerte für die Pilotinitiative FH ALERT	15
Tabelle 2: Definition erhobener Werte, deren Bezeichnung sowie Quelle und/ oder Berechnung	17
Tabelle 3: Annahmen zur gesundheitsökonomischen Auswertung der Pilotinitiative FH ALERT mit nachgeschalteter, leitliniengerechter Therapie.	24
Tabelle 4: Risikokoeffizienten zur Berechnung der Ereigniswahrscheinlichkeiten.....	29
Tabelle 5: Kennzahlen aus der Pilotinitiative FH ALERT und deren Bezeichnungen.	33
Tabelle 6: Beispiele für positive Äußerungen zu FH ALERT seitens der Einsendenden.	36
Tabelle 7: Beispiele für negative Kritik seitens der Einsendenden.	37
Tabelle 8: Ergebnis der genetischen Untersuchungen.	39
Tabelle 9: Kommentare der Expertinnen und Experten zur Initiative FH ALERT	43
Tabelle 10: Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation. Szenario: Es findet keine gendiagnostische Untersuchung statt und alle Patientinnen und Patienten werden entsprechend einer gewöhnlichen Hypercholesterinämie behandelt. Dennoch kommen real auf 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie eine Person mit FH. Der Zielwert für LDL-C ist damit in der Primärprävention 100 mg/dl und in der Sekundärprävention 55 mg/dl. Dargestellt sind: gewonnenen QALYs, kumulierten Jahrestherapiekosten ab Therapiestart, Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse, ICERs und die aufsummierte prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung nach jedem Therapieschritt.....	45
Tabelle 11: Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation. Szenario: Alle Personen werden gendiagnostisch untersucht und korrekt behandelt. Auf 6 Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie kommt eine Person mit FH. Die Zielwerte für Personen mit gewöhnlicher Hypercholesterinämie sind 100 mg/dl in der Primärprävention und 55 mg/dl in der Sekundärprävention. Die Zielwerte für Personen mit FH sind 70 mg/dl in der Primärprävention und 55 mg/dl in der Sekundärprävention. Die ICERs werden auf zwei Wegen berechnet. Dabei wird mit zwei Optionen des Preises der gendiagnostischen Untersuchung kalkuliert – 387,50 € sowie 2.000 €. Dargestellt sind: gewonnenen QALYs, kumulierte Jahrestherapiekosten ab Therapiestart, Kosteneinsparungen durch vermiedene Ereignisse, ICERs und die aufsummierte prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung nach jedem Therapieschritt. ..	46
Tabelle 12: Gegenüberstellung der Tabellen 10 und 11 in den folgenden Kategorien: QALYs, ICERs ohne Testung, ICERs mit Testung und Kosten von 2.000 € pro Testung, ICERs mit Testung und Kosten von 387,50 € pro Testung und prozentuale LDL-C-Zielwerterreichung.	51
Tabelle 13: Berechnung der Kosten fataler und nicht-fataler Ereignisse	81

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozessschema FH ALERT. Dieses Schema zeigt den strukturellen Prozessablauf der Pilotinitiative FH ALERT.....	14
Abbildung 2: Fragebogen zur Befragung von Expertinnen und Experten der Initiative FH ALERT, Seite 1. Abbildung des Originals – dabei wurde keine gendergerechte Sprache verwendet.	21
Abbildung 3 Fragebogen zur Befragung von Expertinnen und Experten zur Bewertung der Initiative FH ALERT, Seite 2. Abbildung des Originals – dabei wurde keine gendergerechte Sprache verwendet.	22
Abbildung 4: Berechnungsschema des Markov-Modells. In jedem einzelnen Stratum wird die Vorgehensweise jeweils pro Ereignistyp (KHK und CVE) und Geschlecht wiederholt.	30
Abbildung 5: Verteilung der Ergänzungsbefunde nach Fachrichtung.	35
Abbildung 6: Bewertung der Initiative FH ALERT von Expertinnen und Experten.	42
Abbildung 7: Primärprävention bei gewöhnlicher Hypercholesterinämie. Veranschaulichung der therapiebedingten LDL-C-Wert-Verschiebung.	47
Abbildung 8: Primärprävention bei FH. Veranschaulichung der therapiebedingten LDL-C-Wert-Verschiebung.	48
Abbildung 9: Sekundärprävention bei sowohl gewöhnliche Hypercholesterinämie als auch FH. Veranschaulichung der therapiebedingten LDL-C-Wert-Verschiebung.	49
Abbildung 10: Auswertungsbasierte Empfehlung zur Vorgehensweise bei Diagnostik und Therapie von FH-Verdachtsfällen (ungeachtet der Notwendigkeit der Behandlung nur moderat erhöhten LDL-Cholesterins bei Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Leitlinien)	65

7.3 Übersicht zur Berechnung fataler und nicht-fataler Ereigniskosten

Tabelle 13: Berechnung der Kosten fataler und nicht-fataler Ereignisse

Ausprägung des Ereignisses	Jahre nach Event	Gesamtdifferenz der Kosten pro Jahr zwischen Event und Kontrolle	
		KHK-Ereignis	CVE-Ereignis
Nicht-fatal	1	13.112,12 €	16.876,39 €
	2	4.607,22 €	5.030,86 €
	3	1.618,84 €	1.499,70 €
	4	568,81 €	447,06 €
	5	199,87 €	133,27 €
	6	70,23 €	39,73 €
	7	24,68 €	11,84 €
	8	8,67 €	3,53 €
	9	3,05 €	1,05 €
	10	1,07 €	0,31 €
	SUMME*	20.214,56 €	24.043,74 €
	Gerundete Summe*	20.215 €	24.044 €
Fatal	Berechnung**	15.088,86 € - 4.418,35 €	16.036,38 € - 4.162,49 €
	Ergebnis	10.670,51 €	11.873,89 €
	Gerundetes Ergebnis	10.671 €	11.874 €

* Tritt innerhalb dieses 10-Jahres-Intervalls ein Ereignis ein, wird die Summierung entsprechend beendet

** Die Berechnung erfolgt durch die Differenz der stationären Kosten mit Ereignis und der Kontrolle in Jahr 1.

Die Zahlen in den grün hinterlegten Feldern sind direkt der Quelle entnommen.³³ Die Jahre 3 bis 10 wurden aufgrund Verhältnisses der ersten beiden Jahre berechnet. Dieses Verhältnis berechnet sich aus dem Quotienten der Kosten aus Jahr 2 und der Kosten aus Jahr 1.

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Felix Fath
Geburtsdatum: 20.12.1989
Geburtsort: Heidelberg

SCHULISCHER WERDEGANG

2000 – 2009 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium, Weinheim
18.06.2009 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS09/10 Beginn des Studiums Wirtschaftspädagogik
An der Universität Mannheim
WS10/11 Beginn des Studiums Betriebswirtschaft,
Schwerpunkt: Gesundheitsmanagement und Marketing
An der SRH Hochschule Heidelberg
26.09.2013 Bachelor of Arts (B.A., Note: 2,2)
Thema der Bachelorthesis:
„Zielgruppenorientiertes Marketing im Gesundheitswesen
am Beispiel des SRH Kurpfalzkrankenhauses Heidelberg
gGmbH (Personalmarketing)“
(Kooperation mit der SRH Kurpfalzkrankenhaus Heidelberg
GmbH)
WS13/14 Beginn des Studiums Versorgungssteuerung im
Gesundheitswesen – Health Care Management (HCM)
An der Hochschule Ludwigshafen am Rhein
16.02.2016 Master of Science (M.Sc., Note: 1,8)
Thema der Masterthesis:
„Die Abhängigkeit des Rabattes vom Ausmaß des
Zusatznutzens bei Orphan Drugs in Deutschland – eine
analytische und empirische Untersuchung“
(Kooperation mit der Quintiles Commercial Germany
GmbH, Mannheim)
WS18/19 Beginn der Promotion
An der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
Heidelberg

9 DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei der SYNLAB Holding Deutschland GmbH und der Amgen GmbH, die die Initiative FH ALERT überhaupt erst ermöglicht haben.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Kooperationspartner, die zum Erfolg der Initiative FH ALERT beigetragen haben.

Herrn Dr. rer. nat. Alexander Dressel schulde ich Dank für die fortwährende Beratung und Unterstützung bei Fragen und Herausforderungen zu statistischen Auswertungen.

Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Krämer danke ich für die Unterstützung insbesondere zu Beginn und des fortwährend konstruktiven Austauschs zu Publikationen.

Aufrichtigen Dank schulde ich meiner Familie – Kindern und Eltern – die mich während des Prozesses der Promotion begleitet haben und auf die ich mich immer verlassen konnte. Besonders hervorzuheben, ist die Geduld, das Verständnis und der Sanftmut meiner Frau N. Fath, ohne die eine Finalisierung dieser Arbeit nicht umsetzbar gewesen wäre.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März bedanken - meinem Förderer, Doktorvater, Vorgesetzten und inhaltlichem sowie emotionalem Beistand.