

FAMILIÄRE FORMEN DER HYPERCHOLESTERINÄMIE

Bei uns in der Schweiz relativ häufig

A. R. Miserez, Basel

Drei erblich bedingte Formen der Hypercholesterinämie sind zu unterscheiden und nur mittels Genanalyse klar zu ermitteln. Allen Formen gemeinsam ist ein frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen bei den Patienten und etwa der Hälfte der eng verwandten Familienmitgliedern, beim Mann vor dem 55. Lebensjahr, bei der Frau vor dem 65. Lebensjahr. Hinzu kommen nebst Auffälligkeiten im Lipidprofil tendinöse Xanthome bei der FHC und FDB bzw. palmare Xanthome bei der FDL. Je nach Risikosituation muss zwischen regelmässiger Kontrolle phänotypischer Marker oder medikamentöser Behandlung beispielsweise mit Statinen abgewogen werden.

Die Folgen atherosklerotischer Gefässveränderungen sind in den industrialisierten Ländern die häufigsten Todesursachen [1]. Trotz des Vermeidens von schädigenden Umweltfaktoren und Verhaltensweisen, die das Atherosklerose-Risiko erhöhen, kann es bereits bei jüngeren Erwachsenen zu einer ausgeprägten Atherosklerose bis hin zur manifesten Herzkrankheit kommen. In diesen Fällen spielen genetische Faktoren die entscheidende Rolle.

Weltweit sind mehr als 20 Millionen Personen von zumindest einem der Gendefekte, die eine der drei Formen von familiären Hypercholesterinämien verursachen, betroffen [5, 12]. Die **Familiäre Hypercholesterinämie (FHC)** betrifft weltweit ungefähr 10 Millionen Personen (in der Schweiz ungefähr 14 000, Prävalenz 1:500) und ist in Kanada, Finnland, Israel, im Libanon und in Südafrika (Prävalenz bis zu 1:60) besonders verbreitet [27–30]. Vom **Familiär-Defek-**

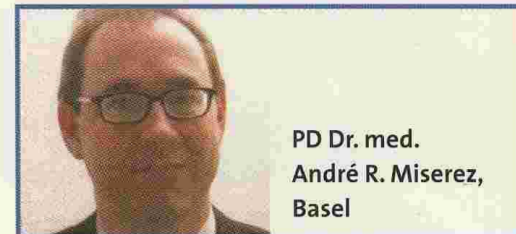
tiven Apolipoprotein B-100 (FDB) sind weltweit mehrere Millionen Menschen (in der Schweiz ungefähr 35 000, Prävalenz rund 1:200) und von der **Familiären Dysbetalipoproteinämie (FDL)** weltweit bis zu sechs Millionen Personen (in der Schweiz bis zu 7000, Prävalenz 1:1000 – 10 000) betroffen. Dabei ist FDB besonders verbreitet in der Schweiz, wird aber auch in Süddeutschland und in Belgien häufig beobachtet [3, 31, 32]. In anderen europäischen Ländern nördlich der Alpen und auch in von Auswanderern aus Mitteleuropa besiedelten Gebieten (z.B. Nordamerika, Australien), tritt FDB üblicherweise mit einer Prävalenz von rund 1:1000 auf [33].

Weitere Hyperlipoproteinämien, wie die Familiär-Kombinierte Hyperlipidämie (FCH), betreffen weltweit ungefähr 40 Millionen Menschen (in der Schweiz ungefähr 140 000), die Polygene Hypercholesterinämie (PHC) weltweit ungefähr 200 Millionen (in der Schweiz ungefähr 210 000) Personen [12, 16].

Mit Ausnahme der familiären Hypercholesterinämien im weiteren Sinn sind die molekularen Grundlagen der meisten dieser Erkrankungen noch nicht vollständig aufgeklärt. Diese genetischen Störungen sind insbesondere auch in der Schweiz mit rund 0,7% vergleichsweise häufig [2–5].

Pathophysiologie: LDL und IDL als kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der Cholesteringehalt wird einerseits durch die intrazelluläre (endogene) Synthese reguliert [6], andererseits wird die Aufnahme von extrazellulärem Cholesterin aus den LDL-Partikeln durch funktionelle Mutationen in den LDL-Rezeptor-Genen, welche die an diesem Prozess beteiligten Proteine kodieren, stark beeinträchtigt [17, 18]. Defekte im



PD Dr. med.
André R. Miserez,
Basel

LDL-Rezeptor-Gen (FHC im engeren Sinne), [7] und Defekte in einem seiner zwei Liganden, dem Apolipoprotein B-100 (FDB), [8] führen zu einer Akkumulation von cholesterinreichen LDL-Partikeln im Plasma, die zugleich die Entstehung einer Atherosklerose stark begünstigen, d.h. atherogen sind. Defekte im Apolipoprotein E (FDL) [9] führen zu einer Akkumulation der ebenfalls atherogenen Intermediate-Density Lipoproteine (IDL).

Obwohl bei FHC und FDB in der Regel nur rund die Hälfte der LDL Rezeptor- bzw. Apolipoproteine B-Moleküle nicht voll funktionstüchtig ist, reicht dies bereits aus, um die Konzentration cholesterinhaltiger Lipoproteine massiv im Blut ansteigen zu lassen. Wie die Klinik dieser Störungen zeigt, geht die Anhäufung sowohl von LDL als auch von IDL mit einer ausgeprägten Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen einher [10, 11].

FHC und FDB sind Störungen des LDL-Stoffwechsels, die autosomal-codominant (homozygote Patienten sind stärker betroffen als heterozygote) bzw. autosomal-dominant vererbt werden [7, 13]. FDL betrifft hingegen den IDL-Stoffwechsel und wird autosomal-rezessiv vererbt [14]. Typischerweise führen diese Störungen nach einem jahrelang klinisch inapparent fortschreitenden Krankheitsprozess beim Mann vor dem 55. Lebensjahr, bei der Frau vor dem 65. Lebensjahr zu manifesten kardiovaskulären Komplikationen [12, 15, 16].

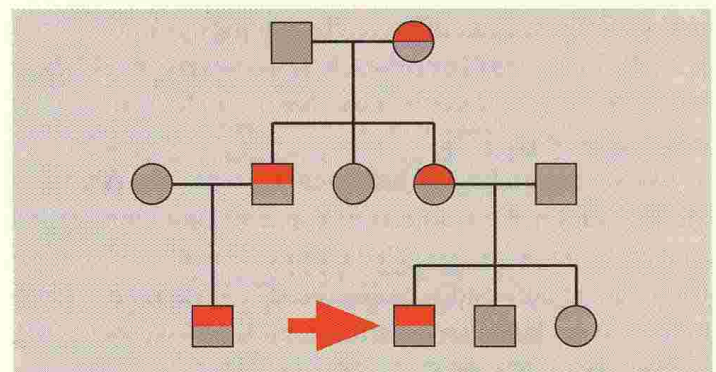
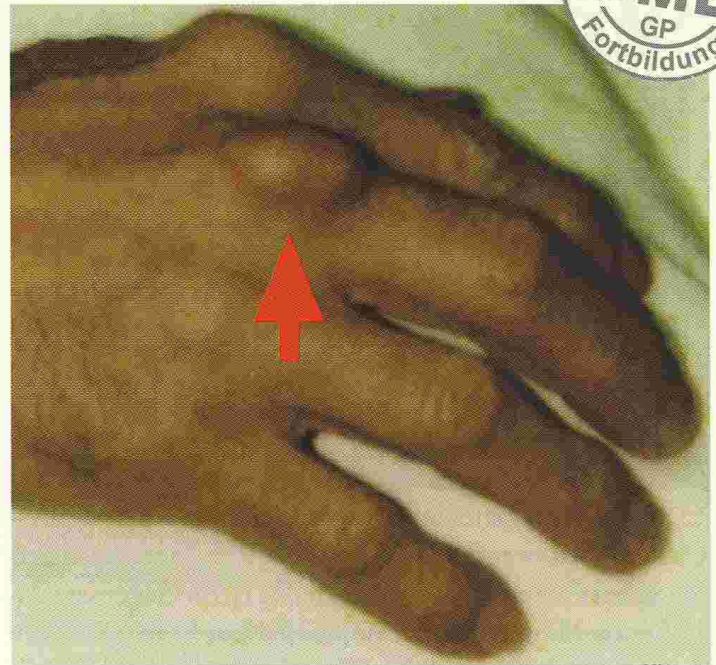
Bei der Familiären Hypercholesterinämie (FHC) findet man typischerweise:

- ▶ zwei- bis dreifach erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma (bei homozygoten Patienten bis fünf-fach), allerdings ohne auf diesem Wege die FHC von der FDB unterscheiden zu können [20],
- ▶ charakteristische Lipideinlagerungen in den Achillessehnen oder in den Sehnen der Fingerextensoren (tendinöse Xanthome, s. Abb. 1),
- ▶ frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen bei den Patienten und weiteren Familienmitgliedern,
- ▶ einen autosomal-codominanten Erbgang dieser Befunde.

Um die letzten zwei Kriterien abklären zu können, bedarf es einer genügend grossen Familie, einer ausführlichen Familienanamnese und einer Stammbaumanalyse (Abb. 1).

Beim Familiär-Defektiven Apolipoprotein B-100 (FDB) findet man typischerweise:

- ▶ normale bis dreifach erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma,
- ▶ tendinöse Xanthome in der Achillessehne oder in den Sehnen der Fingerextensoren,



▶ Abb. 1: Charakteristische tendinöse Xanthome aufgrund von Lipideinlagerungen findet man wie in diesem Beispiel in den Sehnen der Fingerextensoren, aber auch bevorzugt in den Achillessehnen; unten: Dominanter Erbgang dieser biochemischen bzw. klinischen Parameter. Bei erstgradigen Verwandten besteht ein rund 50-prozentiges Risiko, von der Erkrankung ebenfalls betroffen zu sein. Der eigentlich bei der FHC auftretende codominante Erbgang lässt sich nur bei den sehr seltenen Familien mit homozygoten Familienmitgliedern (hier nicht gezeigt) nachweisen.

- ▶ frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen bei den Patienten und weiteren Familienmitgliedern,
- ▶ einen autosomal-dominanten Erbgang dieser Befunde.

Die FDL, am häufigsten autosomal-rezessiv vererbt, ist sehr einfach molekulargenetisch zu diagnostizieren [15, 17]. Auf der Grundlage einer obligaten homozygoten R158C-Mutation sind zusätzliche auslösende Faktoren (z.B. Hypothyreose, Diabetes mellitus) notwendig [14]. Eine Verdachtsdiagnose kann aufgrund des Vorhandenseins von



► zwei- bis dreifach erhöhten Cholesterin- sowie in der Regel parallel erhöhten Triglycerid-Konzentrationen im Plasma (autosomal-rezessiver Erbgang),

- palmaren Xanthomen in den Handlinien der Handinnenflächen,
- frühzeitigem Auftreten einer kardiovaskulären Komplikation bei den Patienten und weiteren Familienmitgliedern,
- autosomal-rezessivem Erbgang dieser Befunde gestellt werden.

Der Cholesterinwert allein zeigt noch nicht die Cholesterinbelastung an

LDL-Rezeptor Defekte (FHC) verursachen erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen, die in der Regel alterskorrigiert schon bei Geburt nachweisbar sind [21]. Im Gegensatz dazu führen Mutationen im Apolipoprotein B-100 (FDB) in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter oft zu keiner oder nur zu einer mässigen Erhöhung des Cholesterins [13, 22]. Später tendieren die Cholesterinwerte bei FDB zu einem Anstieg und können das bei der FHC beobachtete Niveau erreichen [13].

Wenn beispielsweise bei einem Patienten im Alter von vierzig Jahren die Cholesterinkonzentration zum ersten Mal bestimmt wird, spiegelt die gemessene Plasmakonzentration nicht notwendigerweise die «Cholesterinbelastung» und somit das kumulative kardiovaskuläre Risiko wider [23]. Ist der zugrundeliegende Defekt im LDL-Rezeptor lokalisiert,

lagen typischerweise über die ganze bisherige Lebensspanne (d.h. über 40 Jahre) alterskorrigiert deutlich erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen vor. Ist der Defekt im Apolipoprotein B-100 lokalisiert, ist es wahrscheinlich, dass dies über einen wesentlich kürzeren Zeitraum der Fall war und die entsprechende Person beispielsweise erst 10 bis 20 Jahre lang erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen ausgesetzt war. Auf der anderen Seite haben Patienten mit FDB, wie dies am Beispiel von homozygoten FDB-Patienten gezeigt wurde, kleinere, dichtere LDL-Partikel, die zwar quantitativ weniger Cholesterin enthalten, aber weitaus atherogener als die bei FHC vorhandenen LDL-Partikel sind [24].

Unterschiede im Phänotyp wurden nicht nur zwischen FHC und FDB [13,22], sondern auch zwischen den verschiedenen Arten von LDL-Rezeptor Defekten [25] und den verschiedenen Apolipoprotein B-100-Defekten [26] beschrieben.

Molekulargenetik für die Betroffenen und ihre Familienmitglieder

Neben der konventionellen Diagnostik ist die Risikoevaluation aufgrund der Analyse des Stammbaums der Familie eines Patienten entscheidend, gibt sie doch indirekt Hinweise auf weitere genetische, ggf. auch schützende Faktoren innerhalb einer bestimmten Familie. Auf der anderen Seite ist auch die molekulargenetische Diagnostik dieser Störungen derart einfach geworden, dass die exakte mole-

Tab. 1 Familiäre Form der Hypercholesterinämie (FFH): Was ist zu tun ?

Evidenz als Risikofaktor:	Ja	FFH sind seit mehr als 60 Jahren bekannt als hochgradige Risikosituation <i>Müller C., Acta Med. Scand., 89:1,1938</i> (z.B. bei 20-39-jährigen mit FFH: rund 100-fach häufiger durch KHK bedingte Todesfälle) <i>Br. Med.J. 303:893, 1991</i>
Abklärung bei Risikogruppen:	Ja	Genetische Tests bei: • Prämurater, manifester Atherosklerose, entdeckt beim Patienten oder bei einem erstgradigen Verwandten (prämurater: Atherosklerose bei Männern < 55, Frauen < 65 Jahren) • Cholesterin > 8 mmol/l mit/ohne Erhöhung der Triglyceride > 3 mmol/l • Erstgradigen Verwandten von Patienten mit familiären Formen von Hyperlipoproteinämien (50% Risiko bei autosomal dominantem Erbgang) • Tendinösen und palmaren Xanthomen
Screening aller Familienmitglieder: (Family Tracing)	Ja	• Familienanamnese • Stammbaumanalyse • Genetische Testung bei Verdacht (Wahrscheinlichkeit bei erstgradigen Verwandten weitere Betroffene zu finden: 50%)
Behandlungsempfehlungen:	Ja	Abhängig von individueller Risikosituation. Bei genetisch nachgewiesener familiärer Form: • intensivierte phänotypische Überwachung • aggressive Cholesterinsenkung zur Normalisierung des Risikos spätestens beim Eintritt des Cholesterinanstiegs; bei genetisch nachgewiesener Form besser so früh wie möglich

kulare Diagnose heute innerhalb weniger Tage (bei FHC weniger Wochen) gestellt werden kann [23, 35].

Nur die molekulargenetische Analyse ermöglicht eine frühzeitige Diagnose bzw. Differentialdiagnose zu einer Zeit, wo noch keine erkennbaren Veränderungen und Komplikationen (Xanthome, koronare Herzkrankheit) vorliegen, indem sie eine Mutation im LDL-Rezeptor-, Apolipoprotein B-100- oder Apolipoprotein E-Gen direkt nachweist.

Die Kenntnis der Ätiologie kann die prognostische Aussage insbesondere im Kontext der gesamten Risikokonstellation der Familie ergänzen und dazu beitragen, den nicht durch den aktuellen Cholesterinwert erklärbaren Anteil des individuellen kardiovaskulären Risikos weiter zu reduzieren. Darüberhinaus ermöglicht die Identifizierung der zugrundeliegenden Mutation weitere Träger der Mutation innerhalb derselben Familie schnell und eindeutig zu finden und diese Störungen bei nicht betroffenen Familienmitgliedern sicher auszuschliessen. Dies ist ein in der Medizin bisher einmaliges Konzept, wie mit Hilfe gezielter Informationen der älteren Generation bei der jüngeren Generation innerhalb einer Familie Krankheiten verhindert werden können.

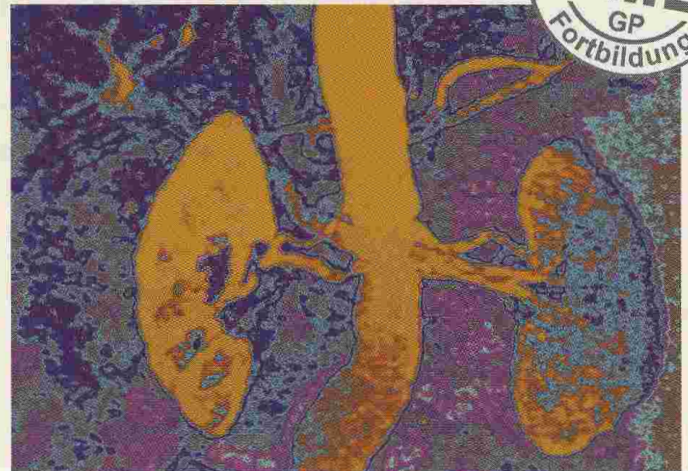
«Family Tracing» zur Primärprävention

Dieses so genannte «Family Tracing» hat sich als eine der kostengünstigsten Methoden in der Primärprävention überhaupt erwiesen und gehört heute zum international anerkannten Standard bei der Identifikation eines von einer familiären Form der Hypercholesterinämie betroffenen Patienten [36]. Schon vor Jahren wurde dieses Konzept unter anderem auch von der WHO erkannt und die entsprechenden Programme wurden unterstützt [5, 12, 15, 16, 23].

Molekulargenetische Untersuchungen erleichtern die Aufgabe erheblich, die Diagnose einer FHC, FDB oder FDL auch bei den weiteren Familienmitgliedern frühzeitig zu stellen. Diese weitergehende Abklärung mit dem Ziel, nicht nur die bereits von den Komplikationen betroffenen Personen, sondern weitere betroffene Familienmitglieder frühzeitig zu identifizieren, ist nicht nur im Sinne einer präventiven, sondern weitergehend, einer Art protektiven Massnahme zu verstehen, da diese Krankheiten klinisch inapparent verlaufen, aber unbehandelt nach einer gewissen Zeit zu plötzlich auftretenden, schweren Komplikationen führen [5, 12, 15, 17].

Literatur beim Verfasser

PD Dr.med. André R. Miserez
Kardiovaskuläre Risikosprechstunde, Basel
E-Mail: andre-r.miserez@unibas.ch



Antworten zu unseren Fragen zur «Alternden Niere» (GP 6-7, S. 30)

Zu Frage 1: Die richtige Antwort lautet C: Trotz scheinbar normalem Kreatinin ist die Clearance bei diesen Werten weniger als 25 ml/min. Damit liegt eine deutliche Einschränkung der renalen Clearance vor, die bei der Dosierung von gewissen Medikamenten zu berücksichtigen ist (s. Artikel von Dr. Brunner in GP 6/7, S. 22).

Zu Frage 2: Die richtige Antwort lautet D: Dank heute besserer Haemodialyseverfahren beträgt die Zweijahresmortalität von über 80-jährigen Personen mit Haemodialyse 24% (s. Artikel von Prof. Stuck, GP 6/7, S. 24).

Zu Frage 3: Die richtige Antwort lautet A: Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie sind ACE-Hemmer und AII-Antagonisten anderen Antihypertensiva überlegen. Allerdings ist das Ausmass der Blutdruckreduktion noch wichtiger als die Wahl des Antihypertensivums, da die Progression der Nephropathie mit den Blutdruckwerten korreliert (s. Artikel von Prof. Ferrari, PG 6/7, S. 27).

Zu Frage 4: Die richtige Antwort lautet D: Falls der Patient urteilsfähig ist, hat er Anspruch auf eine adäquate Information über Nutzen und Risiken der vorgeschlagenen Abklärung und Therapie und kann auf dieser Grundlage alleine entscheiden. Die Verfügung mit der Bezeichnung der Tochter als Vertrauensperson erlangt nur dann Gültigkeit, wenn der Patient selber nicht mehr urteilsfähig wäre. Selbstverständlich kann es sein, dass der Patient eine Rücksprache mit seiner Tochter oder seiner Ehefrau wünscht, bevor eine Hospitalisation veranlasst wird. In diesem Fall wird der behandelnde Arzt Rücksprache nehmen. Ebenso ist es empfehlenswert, nach Rücksprache mit dem Patienten auch mit dem Hausarzt Kontakt aufzunehmen.

Zu Frage 5: Die richtige Antwort lautet A, B, C, D: Alle Faktoren können insbesondere bei älteren Patienten zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen. Insbesondere sind es nicht nur die NSAR, sondern auch die COX2 Inhibitoren, die über die Hemmung der Prostaglandin-vermittelten Vasodilatation zu Einschränkungen der Nierenfunktion führen können.

Zu Frage 6: Die richtige Antwort lautet D: Für die Progression der Erkrankung ist sowohl der systolische wie auch der diastolische Wert entscheidend. Der Blutdruck sollte auf <130/80 mm Hg eingestellt werden (siehe Artikel von Prof. Ferrari, GP 6-7, S. 27).