

Molekulare Diagnose von Störungen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

Vom internationalen Primärpräventionsprogramm in die diagnostische Praxis

H. Flaadt, A.R. Miserez

Zusammenfassung

Als ein Spin-off der Universität Basel wurde eine neue Institution gegründet, welche die Umsetzung von Neuentwicklungen der molekularen Medizin in die praktische diagnostische Anwendung ermöglicht. Gegenwärtig liegt der Schwerpunkt der angebotenen diagnostischen Verfahren auf der Frühdiagnose von erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese diagnostischen Leistungen wurden in Zusammenarbeit mit dem MED-PED (Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths)-Programm unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt. Als eine international koordinierte Initiative ist das MED-PED-Programm darauf ausgerichtet, weltweit möglichst viele Menschen zu erfassen, die aufgrund von erblichen Fettstoffwechselstörungen einem stark erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ausgesetzt sind. Mit den sich an die Frühdiagnose anschliessenden therapeutischen Massnahmen soll, im Sinne der Primärprävention, die Mortalität infolge kardiovaskulärer Erkrankungen langfristig gesenkt werden. Durch die neue diagnostische Institution stehen diese Testverfahren nun auch Patienten zur Verfügung, die nicht am MED-PED-Programm teilnehmen.

Einleitung

Die Ziele der molekulargenetischen Diagnostik sind anspruchsvoll: mit Hilfe hochentwickelter molekularer Verfahren sollen Krankheiten und fortschreitende Krankheitsprozesse in einem frühen Stadium ursächlich erkannt und diagnostiziert werden, um eine bestmögliche Basis für anschliessende Therapien zu schaffen. Ein wichtiger Schritt, diesem Anspruch gerecht zu werden, war die Sequenzierung des menschlichen Genoms [1, 2]. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse bilden die Voraussetzung zum grundlegenden Verständnis zahlreicher Krankheiten

und dessen Umsetzung in die diagnostische Praxis. Diese Umsetzung wird insbesondere dann vordringlich, wenn die Krankheiten durch spezifische, identifizierbare genetische Faktoren verursacht werden, deren Auswirkungen heute schon frühzeitig mit einfachen Massnahmen wirksam behandelt werden können.

Die molekulargenetische Abklärung von Lipoprotein- stoffwechselstörungen

Bei den familiären Formen der Hypercholesterinämie handelt es sich um klassische Beispiele genetisch bedingter Erkrankungen, die heute bereits diagnostizier- und behandelbar sind [3]. Typischerweise führen die Lipoproteinstoffwechselstörungen, wenn sie nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden, nach einem jahrelang stumm fortschreitenden Krankheitsprozess schon vor dem 55. Lebensjahr zu einer koronaren Herzkrankheit und oftmals auch zum Herzinfarkt [4]. Zu diesen familiären Formen der Hypercholesterinämie zählen durch Mutationen im Apolipoprotein B-100 verursachte Lipidstoffwechselstörungen (FDB), die familiäre Hypercholesterinämie (FHC) und die familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL) [5]. FDB und FHC sind Störungen des Cholesterinstoffwechsels, die autosomal-dominant vererbt werden und zusammen 0,7% der schweizerischen Bevölkerung betreffen [6, 7]. FDL hingegen wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt seltener auf [8–10]. Die Ergebnisse gross angelegter klinischer Studien belegen, dass die moderne medikamentöse Behandlung dieser familiären Hypercholesterinämien mit lipidsenkenden Statinen den Cholesterinspiegel der betroffenen Patienten wirksam senken und frühzeitigen kardiovaskulären und zerebrovaskulären Komplikationen vorbeugen kann [11–14]. Problematisch ist bei diesen genetisch bedingten Erkrankungen jedoch, dass in gewissen Fällen, vor allem im Frühstadium,

FDB = familiär-defektives
Apolipoprotein B-100
FHC = familiäre Hypercholesterin-
ämie
FDL = familiäre Dysbetalipopro-
teinämie

Korrespondenz:
Dr. H. Flaadt, PhD.
Socinstrasse 57
CH-4051 Basel

heidrun.flaadt@unibas.ch

weder die klinische Untersuchung noch die Cholesterinbestimmung eine eindeutige Diagnose erlauben und deshalb die betroffenen Patienten nicht rechtzeitig behandelt werden können [9, 15] (Tab. 1). Die sich daraus ergebenden Folgen wie beispielsweise ein Herzinfarkt vor dem 55. Lebensjahr könnten durch den Einsatz moderner Methoden der molekularen Diagnostik und die sich ausschliessende frühzeitige Therapie verhindert werden. Die molekulargenetischen Verfahren erlauben frühzeitig – gegebenenfalls schon im Kindesalter – eine eindeutige Diagnose der Erkrankung und lassen den notwendigen zeitlichen Spielraum für eine wirksame Behandlung, noch bevor kardiovaskuläre Komplikationen eingetreten sind (Tab. 2 und 3).

Internationales Primärpräventionsprogramm unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Schätzungen der WHO haben ergeben, dass weltweit ungefähr 15 Millionen Personen von FDB, FHC und FDL sowie etwa 250 Millionen von weiteren genetisch bedingten Hyperlipoproteinämien (polygene Hyperlipoproteinämien) betroffen sind [5, 16]. Diese Personen haben ein hohes Risiko, noch im erwerbsfähigen Alter an den Folgen eines Herzinfarkts zu sterben [17]. Anlass zu Besorgnis geben diese Erhebungen besonders deshalb, weil in den meisten Ländern der Erde noch immer weniger als 10% dieser Patienten erfasst worden sind [5, 18]. In den neun-

ziger Jahren des letzten Jahrhunderts erkannten Ärzte und Wissenschaftler aus über 30 Ländern ihre Verantwortung, diese Situation angesichts der zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren und Therapien zu ändern und im Rahmen eines international koordinierten Primärpräventionsprogramms dem Auftreten vermeidbarer Herzinfarkte entgegenzuwirken. Unter der Schirmherrschaft der WHO wurde das MED-PED (Make Early Diagnoses Prevent Early Deaths)-Programm ins Leben gerufen, welches als weltweit koordinierte Initiative darauf ausgerichtet ist, einen möglichst grossen Teil der Personen mit familiären Formen der Hypercholesterinämie zu erfassen [4, 19–21].

Vom Präventionsprogramm zum neuen diagnostischen Institut: familiär-bedingte Hyperlipoproteinämien können nun routinemässig molekulargenetisch abgeklärt werden

Die Schweiz hat sich dem internationalen MED-PED-Programm 1994 angeschlossen [19, 21]. Unter der Leitung des schweizerischen Koordinationszentrums an der Universität Basel wurden seither mehr als 7000 Personen in der Schweiz mit molekulargenetischen Methoden auf Lipidstoffwechselstörungen hin untersucht. Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse lassen populationsgenetische Aussagen zu: FDB tritt

Tabelle 1. Gründe für die molekulargenetische Abklärung einer Hyperlipoproteinämie.

- Der molekulargenetische Nachweis ermöglicht eine relativ genaue Risikoabschätzung: bei den familiären Formen der Hypercholesterinämie treten unbehandelt typischerweise vor dem 55. Lebensjahr kardiovaskuläre Komplikationen auf; eine sich an die Diagnose anschliessende frühzeitige, präsymptomatische Therapie (Primärprävention) reduziert das Risiko für Komplikationen.
- Aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung (FDB, FHC) tragen Verwandte eines Patienten mit familiären Formen der Hypercholesterinämie ein hohes Risiko (erstgradig Verwandte: 50%), ebenfalls betroffen zu sein. Ein früher Nachweis durch molekulargenetische Familienabklärungen und eine sich anschliessende präsymptomatische Therapie (Primärprävention) soll kardiovaskuläre Komplikationen verhindern.
- Das 10-Jahres-Risiko für eine kardiovaskuläre Komplikation kann bei den genetischen Störungen durch eine Analyse des Familienstammbaums oft einfacher und besser abgeschätzt werden als aufgrund der Cholesterinerhöhung. Die Klärung der molekularen Grundlagen ermöglicht einen direkten Vergleich der Patienten mit einer identischen Störung.
- Die zugrundeliegende Mutation ist bei genetischen Störungen, insbesondere bei FDB, ein guter Prädiktor für das Risiko einer kardiovaskulären Komplikation. Bei FDB sind vor allem die atherogenen, kleinen LDL-Partikel vermehrt.
- Eine frühzeitige, präsymptomatische Diagnose (Primärprävention) ermöglicht bei Kindern mit nachgewiesenen familiären Formen der Hypercholesterinämie schon im Kindesalter (ggf. nichtmedikamentöse) Massnahmen zur Risikoreduktion.

FDB = familiär-defektives Apolipoprotein B-100
 FHC = familiäre Hypercholesterinämie
 FDL = familiäre Dysbetalipoproteinämie

in der Schweiz mit der weltweit höchsten Prävalenz von 1:210 (0,5% der Bevölkerung) auf [6], während für FHC und FDL Prävalenzen von mindestens 1:500 (0,2% der schweizerischen Bevölkerung) und 1:1000 (0,1% der Bevölkerung) berechnet wurden [9]. Die Grössenordnung dieser Zahlen macht deutlich, dass sowohl die Diagnosestellung als auch die anschliessende Betreuung der Patienten mengenmässig nicht allein durch ein Primärpräventionsprogramm bewältigt werden können. Tatsächlich sollte die Praxis des Allgemeinmediziners den Ausgangspunkt für die Fallsuche und Identifizierung von Personen mit familiären Formen der Hypercholesterinämie bilden: an die Identifizierung von Indexpatienten sollte sich eine Untersuchung der Familie, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Koordinationszentrum des MED-PED-Programms, anschliessen. Die institutionellen Voraussetzungen für die erforderliche molekulargenetische Diagnosestellung wurden vor zwei Jahren an der Universität Basel geschaffen: zusammen mit Wissenschaftlern des Instituts für Medizinische Mi-

krobiologie gründete die Koordinationsleitung des MED-PED-Programms ein diagnostisches Institut, das sich der Entwicklung und Anwendung von Methoden der molekularen Diagnostik widmet und die zur Diagnose der familiären Formen der Hypercholesterinämie erforderlichen molekulargenetischen Untersuchungen nun auch für Patienten, die nicht am MED-PED-Programm teilnehmen, routinemässig durchführt. Bei Verdacht auf eine der familiären Formen der Hypercholesterinämie genügt es, 2 × 7,5 mL EDTA-Vollblut an die oben aufgeführte Adresse zu schicken. Die Resultate dieser Analysen liegen im Falle einer Abklärung des FDB und/oder der FDL nach ungefähr sieben Tagen bzw. bei einer Abklärung der FHC nach ungefähr dreissig Tagen vor. Ein Merkblatt mit den wichtigsten klinischen Angaben über diese Störungen ist bei der oben genannten Adresse erhältlich.

Die Kosten für die Abklärung einer FDL können von den Krankenkassen übernommen werden. Unser Ziel ist es, die Kosten für diese Analysen möglichst niedrig zu halten, um möglichst vie-

Tabelle 2. Mögliche Indikationen für molekulargenetische Abklärungen.

A Primärprävention

- Verwandtschaftsverhältnis (genetisches) zu einer Person mit nachgewiesenen familiären Formen der Hyperlipoproteinämie
- Familienanamnese für prämaturre, d.h. vor dem 55. Lebensjahr, auftretende Atherosklerose
- Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen in den nächsten zehn Jahren von über 20% aufgrund epidemiologischer Daten¹ oder aufgrund der Familienanamnese
- Plasmacholesterinerhöhung ausgeprägt (zwei von drei der folgenden Kriterien):
Gesamt-Cholesterin >8,0; Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient >6,5;
LDL-Cholesterin >5,0²
- Lipideinlagerungen in den Sehnen (tendinöse Xanthome) oder Handinnenflächen (palmare Xanthome)

B Sekundärprävention

- Koronare Herzkrankheit (nachgewiesene Koronarstenose, Herzinfarkt) vor dem 55. Lebensjahr und therapiebedürftige Hypercholesterinämie:
Gesamt-Cholesterin >5,0; Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient >5,0; LDL-Cholesterin >3,0²

¹ Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [22].

² Empfehlungen der Arbeitsgruppe «Lipide und Atherosklerose» der schweizerischen Herzstiftung 1999 [23].

Tabelle 3. Abklärungs-Schema.

Hyperlipoproteinämie	1. Priorität	2. Priorität	3. Priorität
Isolierte Hypercholesterinämien (bei Erwachsenen)	FDB	FDL	FHC
Isolierte Hypercholesterinämien (bei Kindern)	FDB	FHC	FDL
Kombinierte Hyperlipidämien (Cholesterin- und Triglyzerid-Erhöhung)	FDL	FHC	FDB

FDB = familiär-defektives Apolipoprotein B-100

FHC = familiäre Hypercholesterinämie

FDL = familiäre Dysbetalipoproteinämie

len Patienten die Teilnahme an gezielten Primärpräventionsmassnahmen zu ermöglichen und damit die Mortalität infolge kardiovaskulärer Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung langfristig zu senken.

Interessenverhältnisse

Dr. rer. nat. Heidrun Flaadt, Molekularbiologie/Zellbiologie:

– Chief Operating Officer, diogene AG, Socinstrasse 57, CH-4051 Basel

PD Dr. med. André R. Miserez, Spezialarzt Innere Medizin FMH:

– Leiter Forschungsgruppe Kardiovaskuläre Genetik, Institut für Biochemie und Genetik, Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften, Universität Basel, Vesalgasse 1, CH-4051 Basel

– Leiter Lipidsprechstunde, Kantonsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel

– Koordinator der Schweiz für das Internationale MED-PED-Programm, Universität Basel, Vesalgasse 1, CH-4051 Basel

– Gründungsmitglied, diogene AG, Socinstrasse 57, CH-4051 Basel

Literatur

- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860–921.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304–51.
- Miserez AR. Die molekulare Basis der intra- und extrazellulären Cholesterin-Homöostase. *Swiss Med Forum* 2001;1:320–4.
- Miserez AR. Familiäre Hypercholesterinämie: Zweite WHO-Konferenz und Internationales MED PED Programm. *Swiss Med Forum* 2001;1:760–4.
- Defesche JC, Stephenson S, Kostner GM, Hegele RA, Gaudet D, Freiburger T, et al. Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation: 1999. WHO/HGN/FH/CONS/99.2: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf
- Miserez AR, Laager R, Chioldetti N, Keller U. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res* 1994;35:574–83.
- Miserez AR, Muller PY. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation emerged in the mesolithic ancestors of Celtic peoples? *Atherosclerosis* 2000;148:433–6.
- Rall SC, Mahley RW. The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders. *J Intern Med* 1992; 231:653–9.
- Miserez AR, Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1719–29.
- Miserez AR. Present and future significance of molecular genetic testing in familial forms of hypercholesterolemia. In: JC Defesche, S Stephenson, GM Kostner, RA Hegele, D Gaudet, T Freiburger, et al. (Eds.). Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia (pp. A14-A16). Geneva: World Health Organisation: 1999. WHO/HGN/FH/CONS/99.2: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf
- Shepherd J (The West of Scotland Coronary Prevention Study Group). The West of Scotland Coronary Prevention Study: A trial of cholesterol reduction in Scottish men. *Am J Cardiol* 1995;76:113c–117c.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–9.
- Tonkin AM. Management of the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:107c–112c.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577–81.
- Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJ. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:826–33
- World Health Organisation. First WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation: 1998. WHO/HGN/FH/CONS/98.7.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34–47.
- Williams RR, Schumacher MC, Barlow GK, Hunt SC, Ware JL, Pratt M, et al. Documented need for more effective diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia according to data from 502 heterozygotes in Utah. *Am J Cardiol* 1993; 72:18D–24D.
- Miserez AR, Jeck T, Keller U. Focus on Switzerland: MED PED FH in Switzerland. FH Update (Newsletter of the International MED PED FH Project) 1995;2:1–3.
- Williams RR, Hamilton-Craig I, Kostner GM, Hegele RA, Hayden MR, Pimstone SN, et al. MED-PED: An integrated genetic strategy for preventing early deaths. In: K Berg, V Boulyjenkov, Y Christen (Eds.). Genetic approaches to noncommunicable diseases (pp. 35–45). Heidelberg; Springer: 1995
- Miserez AR, Barella L. Prevention of coronary heart disease in individuals at risk due to gene defects causing hypercholesterolemia – the Swiss MED PED program. *CVD Epidemiology and Prevention Newsletter* 1997;53:4–5.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- Battegay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Keller U, Nigg C, et al. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. *Schweiz Ärztezeitung* 2000;81:2139–43.