

Familiäre Hypercholesterinämie: Zweite WHO-Konferenz und Internationales MED-PED-Programm

A. R. Miserez

Einleitung

Im vergangenen Jahr wurde die annähernd vollständige Entschlüsselung des menschlichen Genoms bekannt gegeben. Die Anwendung dieser Informationen zum besseren Verständnis der Pathophysiologie zahlreicher Krankheiten und die praktische Umsetzung dieser Erkenntnisse sind Herausforderungen für die Medizin des 21. Jahrhunderts. Diese Umsetzung wird insbesondere dann vordringlich, wenn spezifische, identifizierbare genetische Faktoren bei einer Patientin/einem Patienten verändert sind und bereits eine effiziente Behandlung gegen die Folgen dieser genetischen Faktoren zur Verfügung steht.

Ein Beispiel für solche, bereits heute diagnostizier- und behandelbare genetische Krankheiten sind die familiären Formen der Hypercholesterinämie (FFH). Die klinische Untersuchung und Cholesterinbestimmung erlaubten nicht immer eine eindeutige Diagnose; hier kann die molekulare Genetik einsetzen und in vielen Fällen die Diagnose sichern. Unbehandelt führen die FFH nach einem jahrzehntelangen, klinisch stummen Krankheitsprozess typischerweise vor dem 55. Lebensjahr zur manifesten koronaren Herzkrankheit. Eine frühzeitige Diagnose ist deshalb wichtig; hier kann wiederum die molekulare Genetik helfen, indem sie beispielsweise schon im Kindesalter eine eindeutige Diagnose ermöglicht.

Die Erkenntnisse der molekularen Medizin erlauben zudem Rückschlüsse auf die Pathophysiologie und werden in naher Zukunft, zumindest bei FFH, Auswirkungen auf die Behandlungsstrategie haben.

Zweite internationale Konferenz der WHO über familiäre Hypercholesterinämien

Der vorliegende Artikel berichtet von einem multinationalen Programm zur frühzeitigen Diagnose und Behandlung ererbter Cholesterinstoffwechselstörungen. Anlässlich der zweiten internationalen Konferenz der Weltgesundheitsorganisation (WHO) über FFH wurde kürz-

lich von uns zu diesem Themenkomplex eine Standortbestimmung publiziert, die einerseits die häufigsten genetischen Störungen des Lipidstoffwechsels, die zu einem dramatisch erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen führen, behandelt und andererseits von einem multinationalen Programm berichtet [1]. Zu diesen genetischen Störungen zählen das familiär-defektive Apolipoprotein-B-100 (FDB), die familiäre Hypercholesterinämie (FHC), die familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL), die familiär-kombinierte Hyperlipidämie (FCH) sowie die polygene Hypercholesterinämie (PHC) [1]. FDB wird autosomal-dominant vererbt und durch Mutationen im Apolipoprotein-B-100, dem Bindungsprotein eines cholesterinhaltigen Lipoproteins, des «Low Density Lipoproteins» (LDL), verursacht. Insbesondere in der Schweiz tritt FDB häufig auf (Prävalenz in der Normalbevölkerung 1:210, Abb. 1A) [2, 3]. FHC wird autosomal-dominant vererbt, beruht auf Mutationen im LDL-Rezeptor und ist in einer Prävalenz bis zu 1:60 (Südafrika) anzutreffen (Prävalenz ansonsten 1:500, Abb. 1B) [4, 5]. FDL wird autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen im Apolipoprotein E, einem weiteren Bindungsprotein cholesterinhaltiger Lipoproteine, verursacht. FDL ist deutlich seltener (Prävalenz 1:1000–1:10000) [6]. FCH wird autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt und ist weit verbreitet (geschätzte Prävalenz 1:50) [1]. PHC wird polygen vererbt und ist ebenfalls sehr häufig (geschätzte Prävalenz 1:35) [1]. Die molekularen Grundlagen von FCH [7–9] und PHC sind noch nicht vollständig aufgeklärt [10].

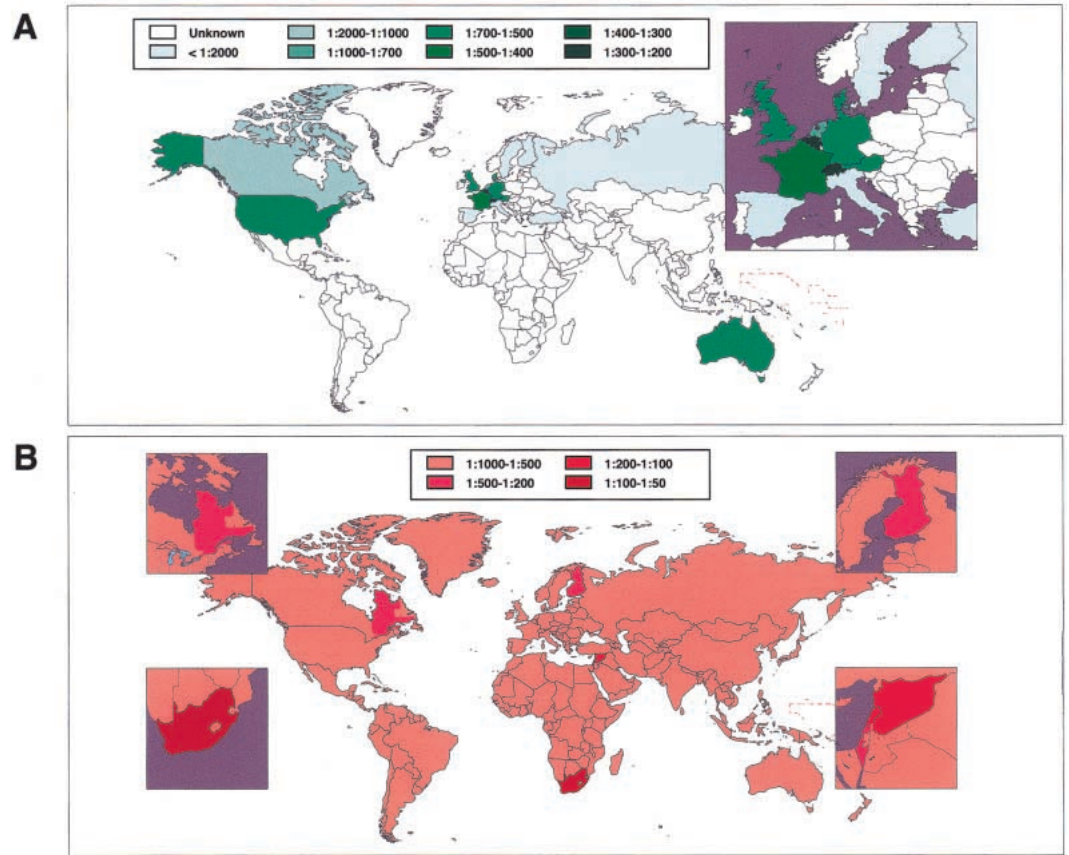
Insgesamt 2% bis 7% der Bevölkerung der teilnehmenden Staaten war von genetisch bedingten Hypercholesterinämien betroffen. Gemäss den Erhebungen der zweiten WHO-Konferenz wurde, je nach Teilnehmerstaat, nur bei 1% bis maximal 50% der betroffenen Personen die korrekte Diagnose gestellt. Von diesen wurden wiederum nur 3% bis maximal 60% adäquat behandelt [1].

Korrespondenz:
PD Dr. med. André R. Miserez
MED-PED-Koordinationszentrum
Schweiz
Departement Forschung
Universitätskliniken
Hebelstrasse 20
CH-4031 Basel

andre-r.miserez@unibas.ch

Abbildung 1.

- 1 A. Prävalenz des familiär-defektiven Apolipoprotein-B-100 (Apolipoprotein-B-100-Defekte). Regionen mit stark erhöhter Prävalenz sind Mitteleuropa (Schweiz 1:210) und Länder mit einem hohen Anteil an europäischen Einwanderern.
- 1 B. Prävalenz der familiären Hypercholesterinämie (LDL-Rezeptor-Defekte). Regionen mit stark erhöhter Prävalenz sind Kanada (französisch-sprechender Teil, Einwanderer aus Frankreich), Südafrika (Einwanderer aus den Niederlanden), Syrien, Libanon, Israel und Finnland.



Der Beitrag der Molekulargenetik zur Diagnostik von Lipidstoffwechselstörungen

Traditionell beruht die Diagnose heterozygoter FDB bzw. FHC auf dem Nachweis

- zwei- bis dreifach erhöhter LDL-Cholesterin-Konzentrationen im Plasma der Patientinnen/Patienten und weiterer Familienmitglieder (Familienanamnese, autosomal-dominanter Erbgang),
- eines frühzeitigen Auftretens einer koronaren Herzkrankheit bei den Patientinnen/Patienten und weiterer Familienmitglieder (Familienanamnese, autosomal-dominanter Erbgang),
- typischer Lipideinlagerungen in den Sehnen (tendinöse Xanthome) [11].

Bei FDB führen die Mutationen im Apolipoprotein-B-100-Gen in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter oft zu keiner oder nur zu einer mässigen Erhöhung des Plasmacholesterins, im Gegensatz zu FHC aufgrund von Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen: LDL-Rezeptor-Defekte verursachen erhöhte Plasmacholesterin-Konzentrationen, die in der Regel schon im Kindesalter auftreten [12, 13]. Von FDB betroffene Personen weisen zwischen Geburt und

frühem Erwachsenenalter normale oder nur leicht erhöhte Plasmacholesterin-Konzentrationen auf [2, 14]. Später tendieren die Plasmacholesterin-Konzentrationen dazu, anzusteigen und können das bei FHC beobachtete Niveau erreichen [12].

Definitionsgemäss ist mit Hilfe klinischer und biochemischer Parameter ein frühzeitiges Erkennen dieser Störungen schwierig, da bereits ausgeprägte Krankheitszeichen (z.B. Xanthome) für die rein klinische Diagnosestellung verlangt werden. Eine eindeutige Diagnose zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine Komplikationen vorliegen, erlaubt praktisch nur der Nachweis der zugrundeliegenden Mutation, entweder im Apolipoprotein-B-, LDL-Rezeptor- oder Apolipoprotein-E-Gen [15].

Wenn beispielsweise bei einer vierzigjährigen Person mit FDB oder FHC die Cholesterinwerte zum ersten Mal bestimmt werden, spiegeln die gemessenen Plasmacholesterin-Konzentrationen nicht notwendigerweise die eigentliche «Cholesterinbelastung» und somit das kardiovaskuläre Risiko wider: ist der zugrundeliegende Defekt im Apolipoprotein-B-100 lokalisiert (FDB), ist es wahrscheinlich, dass die entsprechende Person erst zehn bis zwanzig Jahre lang erhöhten Plasmacholesterin-Konzentrationen ausgesetzt war; ist der Defekt im LDL-Rezeptor lokalisiert (FHC), so ist anzunehmen,

dass von Geburt an deutlich erhöhte Plasmacholesterin-Konzentrationen vorlagen, in diesem Fall über einen Zeitraum von vierzig Jahren. Zudem ist die phänotypische Ausprägung der Lipidstoffwechselstörung bei FDB meist weniger deutlich als bei FHC [12]. Klinisch aber ist die Unterscheidung zwischen FDB und FHC nicht möglich [16]. Deshalb erlaubt die Bestimmung der aktuellen Plasmacholesterin-Konzentration allein keine genauen Vorhersagen über das zu erwartende kardiovaskuläre Risiko. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis, insbesondere von FDB, mit molekulargenetischen Methoden sehr einfach. Die aus der molekularen Diagnose gewonnenen, zusätzlichen Informationen (z.B. Differentialdiagnose FDB oder FHC) tragen bereits heute zu einer verbesserten Abschätzung des individuellen Risikos bei. Darüber hinaus hilft uns die Identifizierung der zugrundeliegenden Mutation, Risikoträger frühzeitig zu finden und zu behandeln sowie FDB, FHC (oder auch FDL) bei nicht betroffenen Familienmitgliedern sicher auszuschliessen [10, 15].

Unterschiede im Phänotyp wurden nicht nur zwischen FDB und FHC beschrieben [12, 14], sondern auch zwischen den verschiedenen Apolipoprotein-B-100-Defekten [17] und den verschiedenen Arten von LDL-Rezeptor-Defekten [18] entdeckt. Molekulargenetische Tests können die Diagnose schnell und einfach bestätigen und prognostische Aussagen in Zukunft erleichtern. Damit kann der nicht durch den aktuellen Cholesterinwert erklärbare Anteil des individuellen Risikos, einen Herzinfarkt zu erleiden, weiter reduziert werden.

Weltweite Screening-Programme

Die moderne medikamentöse Behandlung kann die Plasmacholesterin-Konzentrationen betroffener Personen wirksam senken [19]. Die Resultate in jüngster Zeit durchgeführter, gross angelegter klinischer Studien belegen, dass der Einsatz einer geeigneten medikamentösen Behandlung frühzeitigen Infarkten vorbeugen, Leben verlängern und die Lebensqualität erhalten kann [20, 21].

Die im Rahmen der ersten (Paris, 1997) [22] und insbesondere die im Rahmen der zweiten internationalen WHO-Konferenz über FFH (Genf, 1998) [1] durchgeführten Erhebungen haben ergeben, dass diese Störungen in der Mehrzahl der teilnehmenden Länder bei einem grossen Teil der betroffenen Personen entweder nicht diagnostiziert oder nicht bzw. nur unzureichend behandelt werden. Lediglich bei maximal 25% der Betroffenen wurde sowohl die Diagnose gestellt als auch eine adäquate

Therapie durchgeführt [1]. Auch der Prozentsatz der praktischen Ärztinnen/Ärzte, die zielgerichtete Fallsuche betreiben und auch die Familienmitglieder ihrer von Lipidstoffwechselstörungen betroffenen Personen aktiv untersuchen, übersteigt gemäss diesen internationalen Schätzungen kaum 30%. Wenn man berücksichtigt, dass die intensiveren Bemühungen, Personen mit FFH zu identifizieren, meist regional begrenzt sind, dürfte der Prozentsatz der Familienmitglieder, die insgesamt untersucht werden, in der Regel unter 10% liegen [1].

«Make Early Diagnosis – Prevent Early Death» (MED-PED-Programm)

Aufgrund dieser unbefriedigenden Situation wurden in zahlreichen Ländern Programme ins Leben gerufen, um den durch FFH verursachten, aber durch rechtzeitige Behandlung vermeidbaren Herzinfarkten entgegenzuwirken. Im Rahmen des MED-PED-Programms werden diese Bemühungen seit mehr als sechs Jahren international koordiniert. Die Anstrengungen galten zunächst der schwerwiegendsten, klinisch und molekulargenetisch aber am besten untersuchten Störung, der FHC (LDL-Rezeptor-Defekte). Heute ist das MED PED ein weltweit (in über 40 Ländern) vernetztes Programm unter der Schirmherrschaft der WHO zur Erfassung von Personen mit familiärer Hypercholesterinämie und weiteren Formen der FFH. Ziel des Programms ist es, Morbidität und Mortalität aufgrund genetisch bedingter, kardiovaskulärer Erkrankungen zu senken. Bei FDB und FHC wurde bereits gezeigt, dass eine medikamentöse Behandlung auch in der Primärprävention koronarer Herzkrankheiten wirksam und auch kosteneffektiv ist [23–25]. Die frühzeitige Identifizierung noch symptomfreier Trägerinnen/Träger von Genmutationen und deren Behandlung dürften letztlich, neben den ethischen und sozialen Implikationen, auch die finanziellen Belastungen des Gesundheitswesens sowie der Volkswirtschaft insgesamt verringern, da die Komplikationen der unbehandelten FFH typischerweise aktiv im Erwerbsleben stehende Personen treffen (prä-mature koronare Herzkrankheit) [23, 24]. Das MED-PED-Programm versucht hier, Lücken zu schliessen: der Identifizierung von Patientinnen/Patienten, bei denen eine FFH diagnostiziert wurde, schliesst sich eine Untersuchung der Familie und, bei Fällen mit Verdacht auf eine molekular erfassbare Lipidstoffwechselstörung, oft eine weitere Abklärung mittels moderner, molekulargenetischer Methoden an.

Beispiel MED PED Schweiz: gesamtschweizerisches Programm zur Frühdiagnose bei Risikopersonen

Die Grundvoraussetzungen eines Vorsorgeprogramms für kardiovaskuläre Störungen aufgrund genetischer Faktoren sind zuverlässige, in spezialisierten Zentren durchgeführte diagnostische Verfahren, eine Strategie zur Identifizierung von möglicherweise betroffenen Personen und spezialisierte Behandlungszentren. Diese Infrastruktur steht in der Schweiz sowie in den meisten übrigen, am MED-PED-Programm beteiligten 40 Ländern bereits heute zur Verfügung.

In der Schweiz haben wir 1989 damit begonnen, Personen mit FFH systematisch zu erfassen und bei ihnen und ihren Familienangehörigen auf molekularer Ebene Defekte im Apolipoprotein-B-100- (FDB), LDL-Rezeptor-(FHC) und Apolipoprotein-E-Gen (FDL) nachzuweisen oder auszuschliessen. Dem internationalen MED-PED-Programm haben wir uns 1994 angeschlossen [26, 27].

Breit angelegte präventivmedizinische Programme werfen jedoch auch Probleme auf. Das MED-PED-Programm hat umfangreiche Begleitmassnahmen nötig gemacht, um die Anonymität betroffener Personen und ihrer Familienmitglieder zu gewährleisten. Nachdem die Diagnose bei einer Patientin oder einem Patienten (Indexpatientin/Indexpatient) gesichert ist, wird von ihr oder ihm eine Adressliste der Familienmitglieder erstellt. Die Indexpatientin oder der Indexpatient bestätigt, dass diese Familienmitglieder kontaktiert werden dürfen und damit die Information über eine Lipidstoffwechselstörung an die Familienmitglieder weitergegeben werden darf. Diese werden danach zu einer Blutentnahme eingeladen oder die Blutentnahme wird durch die Hausärztinnen/Hausärzte durchgeführt. Im letzteren Fall werden das Blutentnahme-Kit, Fragebogen,

Verpackung usw. von uns zur Verfügung gestellt. Neben der Erhebung anamnestischer und klinischer Daten wird das Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) bestimmt. Diese Ergebnisse werden den Familienmitgliedern und ihren behandelnden Ärztinnen/Ärzten unmittelbar mitgeteilt. In der Regel werden danach auch molekulargenetische Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt. Sowohl die Cholesterinbestimmungen als auch die molekulargenetischen Tests erfolgen anonym. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt haben wir bereits rund 2000 Personen aus Familien mit familiären Formen der Hypercholesterinämie bezüglich der klinischen, biochemischen und molekulargenetischen Merkmale abklären können [28]. Dieser Erfolg des MED-PED-Programms in der Schweiz wäre ohne die aktive Mithilfe unzähliger praktizierender Ärztinnen und Ärzte nicht möglich gewesen.

Das Beispiel zeigt, dass eine praktische Umsetzung der Erkenntnisse der modernen Genetik mit einem entsprechenden organisatorischen Aufwand heute bereits durchführbar ist.

Danksagungen

Das MED-PED-Koordinationszentrum (G. Reinhart, B. Mensch, A.R. Miserez) der Schweiz in Basel dankt den zahlreichen praktizierenden Ärztinnen und Ärzten für ihre aktive Hilfe im Rahmen des Programms. Die Realisierung des MED-PED-Programms in der Schweiz wurde durch einen United States Educational School Grant (Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, USA) sowie durch Unterstützungsbeiträge von Merck, Sharp & Dohme-Chibret AG, Glattbrugg, Schweiz, ermöglicht.

Der Autor ist Empfänger eines Swiss Clinicians Opting for REsearch (SCORE) A Unterstützungsbeitrags des Schweizerischen Nationalfonds (Grant Nr. 32-48896.96).

Literatur

- Defesche JC, Stephenson S, Kostner GM, et al. Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation. WHO/HGN/FH/CONS/99.2: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf; 1999. p. 1-23, A1-A16.
- Miserez AR, Laager R, Chiodetti 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.
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
- Miserez AR, Schuster H, Chiodetti N, Keller U. Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet* 1993;52:808-26.
- Rall SC, Mahley RW. The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders. *J Intern Med* 1992;231:653-9.

- 7 Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-68.
- 8 Yang W-S, Nevin DN, Peng R, Brunzell JD, Deeb SS. A mutation in the promoter of the lipoprotein lipase (LPL) gene in a patient with familial combined hyperlipidemia and low LPL activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4462-6.
- 9 Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, Wilson TM, Bayliss JD, Farren B, et al. Familial combined hyperlipidaemia linked to the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature* 1991;349:161-4.
- 10 Miserez AR, Braun JR. Anwendung genetischer Prinzipien zur Ursachenabklärung der Atherosklerose. *Ther Umschau* 1995;52: 835-43.
- 11 Brown MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Is-selbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, Book Co. Inc.;1994. p. 2058-69.
- 12 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.
- 13 Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3332-7.
- 14 Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJP. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:826-33.
- 15 Miserez AR. Present and future significance of molecular genetic testing in familial forms of hypercholesterolemia. In: Defesche JC, Stephenson S, Kostner GM, et al. (editors). *Second WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia*. Geneva: World Health Organisation, WHO/HGN/FH/CONS/99.2: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf; 1999.p. A14-A16.
- 16 Defesche JC, Pricker KL, Hayden MR, van der Ende BE, Kastelein JJP. Familial defective apolipoprotein B-100 is clinically indistinguishable from familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1993;153: 2349-56.
- 17 Tybjærg-Hansen A, Steffensen R, Meinertz H, Schnohr P, Nordestgaard BG. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1577-84.
- 18 Moorjani S, Roy M, Torres A, Betard C, Gagne C, Lambert M, et al. Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1993;341:1303-6.
- 19 Miserez AR, Keller U. Prävention der koronaren Herzkrankheit bei familiären Hypercholesterinämien. *Ther Umschau* 1994;51:671-6.
- 20 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Eng J Med.* 1995;333: 1301-7.
- 21 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(8934):1383-9.
- 22 World Health Organisation. First WHO consultation and report on familial hypercholesterolemia. Geneva: World Health Organisation, WHO/HGN/FH/CONS/98.7; 1998. pp. 1-45.
- 23 Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, Hulley SB, Detsky AS, Goodman DW, et al. Cost and health implications of cholesterol lowering. *Circulation* 1992;85:1960-8.
- 24 McBride PE, Davis JE. Cholesterol and cost-effectiveness. Implications for practice, policy, and research. *Circulation* 1992;85:1939-41.
- 25 Goldman L, Goldman PA, Williams LW, Weinstein MC. Cost-effectiveness considerations in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with medications. *Am J Cardiol* 1993;72:75D-9D.
- 26 Jeck T, Sigurdson L, Miserez AR, Chiodetti N, Keller U. Le programme «MED PED FH», destiné à prévenir la mortalité précoce en cas d'hypercholestérolémie familiale. *Méd Hyg* 1996;54:535-8.
- 27 Miserez AR, Jeck T, Keller U. Focus on Switzerland: MED PED FH in Switzerland. *FH Update* 1995;2: 1-3.
- 28 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* 1998;53:4-5.