

Familiäre Hypercholesterinämie

Frühzeitige Diagnose und Therapie durch DNA-Chip

Berlin, 8.6.2011 – Die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist die am weitesten verbreitete genetische Störung, sie wird häufig gar nicht oder zu spät erkannt. Eine zuverlässige und effiziente Diagnose der genetischen Störung mittels DNA-Chip soll das bis zu 5fach erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Patienten verringern. Für die zielgerichtete Behandlung steht mit dem Gallensäurenbinder Colesevelam (Cholestagel®) von Genzyme eine Therapieoption zur Verfügung, die auch bei Statinunverträglichkeit eingesetzt werden kann.

Die FH wird autosomal-dominant vererbt und betrifft etwa eine von 500 Personen. Ihr liegen neben Mutationen in den Genen APOB und PCSK9 vor allem Mutationen im LDL-Rezeptorgen (LDLR) zu Grunde. Diese führen zum funktionellen Ausfall der membranständigen LDL-Rezeptormoleküle. Das LDL kann nicht abgebaut werden bei gleichzeitig erhöhter Cholesterin-Produktion in den Zellen. Infolge des stark erhöhten LDL-Spiegels ist das kardiovaskuläre Risiko von FH-Patienten um das 4-5fache erhöht.

Die Gefäße der Betroffenen können seit früher Kindheit hohen Belastungen ausgesetzt sein. Da die Arteriosklerose jedoch jahrzehntelang „stumm“ fortschreiten kann, wird die FH häufig gar nicht, zufällig oder sehr spät diagnostiziert.

Unentdeckt und unbehandelt – KHK schon im mittleren Alter

„Ohne medikamentöse Behandlung manifestieren sich bei Männern mit FH bereits in der vierten Lebensdekade Symptome der koronaren Herzerkrankung, bei Frauen etwa zehn Jahre später. Im Alter von 60 Jahren haben etwa 60 Prozent der Männer einen Myokardinfarkt erlitten“, berichtete Professor Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Leiterin der Lipidambulanz, Charité, Berlin.

Die Fettstoffwechselspezialistin rät bereits in der symptomfreien Phase zu einer aggressiven cholesterinsenkenden Therapie, um den leitliniengerechten LDL-C-Wert von unter 100mg/dl (2,5mmol/l) zu erreichen. „Die frühzeitige, adäquate Diagnose und Therapie der FH ist extrem wichtig, um Arteriosklerose-Entstehung und -Progredienz entgegenzuwirken“.

Die Diagnose der FH erfolgt bisher überwiegend anhand von klinischen Bewertungen und Laborparametern. Vor dem Hintergrund, dass die genetische Störung in sehr unterschiedlicher Ausprägung auftritt und die Cholesterinwerte von Kindern kaum erhoben werden, ist diese Art der Diagnose relativ unzuverlässig. Beim Verdacht auf FH kann bei negativem Mutationscreening mittels DNA Chip zusätzlich eine Komplettssequenzierung des LDL-Rezeptorgens erfolgen.

DNA-Array erfasst zuverlässig und effizient 222 Mutationen

Mit LIPOchip® steht seit einiger Zeit ein präziser, schneller und effizienter Gen-Test zur Verfügung, der die Forderungen internationaler Leitlinien erfüllt.

„Mit dieser Chip-Technologie steht ein wichtiger Diagnostik- und Screeningtool zur Verfügung, da wir die DNA des Patienten in nur einem Analyseschritt zügig und vergleichsweise kostengünstig auf 222 Hotspot-Mutationen testen können. Dazu gehören 215 Mutationen für das LDLR-Gen, drei für das APOB-Gen und vier für das PCSK9-Gen“, sagte Professor Dr. rer. nat. Joachim Arnemann, Köln, die Testung mit dem ersten CE-zertifizierten DNA-Chip zur FH-Diagnostik.

„In Anbetracht dessen, dass das LDLR-Gen mit 18 Exonen sehr groß und eine Komplettssequenzierung entsprechend zeitaufwändig und teuer ist, senkt der Einsatz von LIPOchip® die individuellen Kosten pro Patient und kann so mehr Risikopatienten einer gezielten Diagnostik zuführen“, so der Fachhumangenetiker.

Cholestagel® – gut verträgliche LDL-Senkung, z.B. bei Statinunverträglichkeit

Eine Therapieoption stellt der Gallensäurenbinder Colesevelam (Cholestagel®) dar. Er bewirkt die selektive Bindung und Ausscheidung von Gallensäuren, so dass diese immer wieder nachsynthetisiert werden müssen. Das dafür notwendige Cholesterin wird größtenteils dem Plasma

entnommen, der Cholesterinspiegel sinkt.

„Colesevelam weist im Vergleich zu anderen Gallensäurebindern eine vielfach höhere Bindungsfähigkeit auf, so dass die Wirkstoffmenge stark reduziert werden kann. Damit steht erstmals ein gut verträglicher gallensäurenbindender Ionenaustauscher als Tablette zur Verfügung“, so Professor Dr. med. Eberhard Windler, Fettstoffwechselexperte Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. „Da Colesevelam ausschließlich im Darm wirkt, ist es sicher anwendbar und damit insbesondere bei der FH eine wichtige Therapieoption.“

Gleichzeitig ist Colesevelam eine wirksame Therapiealternative bei Statinunverträglichkeit, entweder als Monotherapie oder im synergetischen Zusammenspiel mit Ezetimib®. Auch kann bei Statinnebenwirkungen die Statindosis verringert werden und dann mit Colesevelam kombiniert werden. Windler wies darauf hin, dass mit einem Statin allein nur selten LDL-Cholesterinwerte unter 100mg/dl erzielt werden. „Die Sicherheit und der einzigartige Wirkmechanismus, der die anderen Wirkmechanismen physiologisch sinnvoll ergänzt, machen Colesevelam zu einem idealen Partner in der Kombinationstherapie“, resümiert Windler.

Neue Patientenorganisation – Aufklärung statt Zufallsdiagnose

Die Notwendigkeit einer frühen, präzisen Diagnostik und einer konsequenten, sicheren Therapie wurde mit dem Erfahrungsbericht von Michaela Wolf greifbar. Die erste Vorsitzende der Patientenorganisation für Patienten mit FH oder anderen schweren genetischen Fettstoffwechselstörungen (CholCo e.V.), fand nach dem zufälligen Befund stark erhöhter Cholesterinwerte bei ihrer damals 8jährigen Tochter selbst im Universitätsklinikum ihrer Region keinen Arzt, der sich mit Diagnose und Therapie der FH auskannte. Die Tochter wurde schließlich – mit Unterstützung 300km entfernt tätiger Experten – als homozygote Genträgerin diagnostiziert und therapeutisch eingestellt. Die Eltern und die ältere Schwester erwiesen sich als heterozygot, bei stark unterschiedlicher Ausprägung – von völlig unauffälligen Werten bis hin zum stark erhöhten LDL-Cholsterinspiegel.

Michaela Wolfs Erfahrungen führten im Februar 2011 zur Gründung von CholCo e.V. Hauptziele des gemeinnützigen Vereins sind die Aufklärung über die Familiäre Hypercholesterinämie, der Erfahrungsaustausch sowie die Förderung einer wirkungsvollen Prävention durch frühzeitige Diagnostik und der optimalen medizinischen Versorgung von Betroffenen jeden Alters.

Quelle

*Pressegespräch „Familiäre Hypercholesterinämie: Weg von der Zufallsentdeckung – hin zur gezielten Diagnostik und Therapie“,
Berlin, 8 Juni 2011 – Veranstalter: Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Alsdorf.*

www.medizin-telegramm.com