

David Spirk¹, Walter F. Riesen²

Früherkennung und frühe Behandlung sind wichtig – familiäre Hypercholesterinämie und Übermittlung der Laborbefunde

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine vererbte Krankheit, die mit abnormal hohen Cholesterin- und LDL-Cholesterinwerten einhergeht, die zu aggressiver und vorzeitiger kardiovaskulärer Krankheit führen [1]. Das kardiovaskuläre Risiko einer Erhöhung des LDL-Cholesterins ist nicht nur vom Ausmass der Cholesterinerhöhung, sondern auch von der Dauer dieser Erhöhung abhängig. Bei der FH besteht die Cholesterinerhöhung bereits bei Geburt, weshalb die betroffenen Patienten nicht nur bedeutend höhere Cholesterinwerte haben, sondern auch eine viel längere Expositionszeit zu hohem Cholesterin, was sich entsprechend auf ihre Lebenserwartung auswirkt.

Die Frequenz der heterozygoten FH (HeFH) wird im Gegensatz zu früher (1:500) auf 1:140 bis 1:200 Personen geschätzt [2]. Personen mit HeFH haben ein ca. 20-mal höheres Risiko für Herzkrankheiten und erleiden ein erstes kardiovaskuläres Ereignis oft schon vor dem 40. Lebensjahr. Da die Krankheit vererbt wird, sollten beim Entdecken einer erkrankten Person innerhalb einer Familie die übrigen Familienmitglieder auf Vorhandensein dieser Erkrankung untersucht werden. Aktuell sind viele Fälle (>85%) nicht diagnostiziert und nicht behandelt.

Die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos geschieht gewöhnlich mit Hilfe von Risiko-Scores (z.B. >20% Risiko, innerhalb von 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden im AGLA-Score), die auf der Ausprägung verschiedener Risikofaktoren beruhen. Diese Scores sind stark abhängig vom Alter und der Gesamtheit der kardiovaskulären Risikofaktoren. Trotz sehr starker Ausprägung eines einzelnen Risikofaktors wie von Cholesterin oder LDL-Cholesterin erreicht das kardiovaskuläre Globalrisiko in diesen Scores,

insbesondere bei jüngeren Patienten, nicht das Ausmass von 20%, welches Grundlage für eine medikamentöse Behandlung ist. Dies ist bei der HeFH oft der Fall. Die HeFH lässt sich indessen durch Lebensstiländerungen allein, obwohl diese auch empfohlen sind, nicht ausreichend therapieren. Sowohl stark erhöhten Cholesterinwerten (>8 mmol/l) als auch stark erhöhten LDL-Cholesterinwerten (>5 mmol/l) sollte deshalb besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Rolle des klinisch-chemischen Laboratoriums bei der Befundübermittlung von Cholesterinwerten

Die Beurteilung von Laborbefunden geschieht gewöhnlich durch Vergleich mit Referenzintervallen. Für Risikofaktoren ist dieses Verfahren ungeeignet. Hier wird gewöhnlich ein Cut-Off-Wert oder ein Zielwert für die Behandlung angegeben. Bei den Lipidwerten unterscheidet man Zielwerte für sehr hohes Risiko, für hohes Risiko und für mittleres Risiko.

Im Falle des LDL-Cholesterins bedeutet dies:

- <1,8 mmol/l bei sehr hohem globalem Risiko
- <2,5 mmol/l für hohes globales Risiko

Hypercholestérolémie familiale et transmission des résultats de laboratoire: détection et traitement précoces sont essentiels

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) comporte un risque très élevé pour le patient, non seulement en raison des valeurs de cholestérol élevées, mais également en raison de son apparition précoce. Dans ces cas, l'évaluation du risque global peut induire en erreur car un seul facteur de risque est élevé, alors que le risque global est en conséquence faible. En outre, lors de la découverte d'une HeFH chez un patient, il est également nécessaire d'examiner le reste de la famille. En cas de HeFH, la simple transmission des résultats du laboratoire ne revêt pas une pertinence suffisante. En effet en cas de valeurs de cholestérol de >8mmol/l aussi bien qu'en cas de valeurs de LDL-cholestérol de >5mmol/l, la remarque «suspicion d'hypercholestérolémie familiale» devrait systématiquement apparaître sur les résultats du laboratoire.

– <3,5 mmol/l für mittleres globales Risiko.

Für niedriges Risiko ist kein Zielwert vorgesehen, da bei tiefem Risiko keine medikamentöse Behandlung üblich ist. LDL-C-Werte über 4,9 mmol/l bedürfen indessen einer weiteren Abklärung und eventueller Therapie.

Zur Unterstützung des behandelnden Arztes sollte die Befundübermittlung ... auf das potentielle Vorhandensein einer HeFH hinweisen.

Diese Befundübermittlung trägt der FH nicht genügend Rechnung. Trotz des oft niedrigen oder mittleren globalen Risikos würde ein erhöhter LDL-Cholesterinwert von beispielsweise 6 mmol/l, wie er bei der HeFH vorkommt, entsprechend den Guidelines bestimmt behandelt werden, aber eine Suche nach dem Vorhandensein von HeFH bei Familienmitgliedern könnte möglicherweise verpasst werden.

Befundübermittlung bei Verdacht auf HeFH

Zur Unterstützung des behandelnden Arztes sollte die Befundübermittlung

¹ PD Dr. med. David Spirk, Mitarbeiter von Sanofi-Aventis (Schweiz) AG

² Prof. em. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen, Advisory Board of: Amgen, Sanofi-Aventis, MSD

durch das Labor neben den Zielwerten und Behandlungsindikationswerten auf das potentielle Vorhandensein einer HeFH hinweisen. Sowohl bei Cholesterinwerten > 8 mmol/l als auch bei LDL-Cholesterinwerten > 5 mmol/l sollte zumindest der Vermerk «Verdacht auf FH» automatisch erscheinen. Damit kann sichergestellt werden, dass neben der Behandlung des Patienten seine Verwandten einer Untersuchung unterzogen werden.

Behandlung der HeFH

Während der vergangenen Jahrzehnte sind in der Behandlung erhöhter LDL-Cholesterinwerte grosse Fortschritte erzielt worden. Entsprechend wurde in den Guidelines der Zielwert von LDL-Cholesterin bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Krankheit oder sehr hohem Risiko immer tiefer gesenkt. Die Erreichung dieser Zielwerte war aber trotz der wirksamen Statine oft nicht möglich wegen

zu geringem Ansprechen, Medikamentenunverträglichkeit, Polypharmazie und weiteren Gründen. Die FH galt dabei als schwierig behandelbar. Die Entdeckung, dass Mutationen im PCSK9-Gen autosomale dominante Hypercholesterinämie verursachen können [3], und die Beschreibung einer *Loss-of-Function*-Mutation im Gen von PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9), einem Protein, das die Recyclierung der LDL-Rezeptoren verhindert und deren Abbau fördert, haben gezeigt, dass Personen, die Träger dieser Mutation sind, wesentlich niedrigere LDL-Cholesterinwerte und eine 88%ige Reduktion des relativen Risikos für koronare Herzkrankheit aufweisen [4]. Diese Beobachtung hat zur Entwicklung von monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 geführt, die demnächst auf dem Markt zugänglich sein werden und die zusätzlich zur LDL-Senkung mit Statinen eine Senkung von bis zu 60% ermöglichen. Damit ist eine wirk-

same Behandlung der HeFH möglich geworden und umso mehr ist die Suche nach betroffenen Personen und deren frühzeitige Behandlung gegeben.

Korrespondenz:
wf.riesen@bluewin.ch

Referenzen

- 1 Nordestgaard BG, et al. 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. *European Heart Journal* 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh273
- 2 Miserez AR und der Redaktionsausschuss der Taskforce Emerging Risk Factors der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. Genetische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004; 7: 10–15
- 3 Abifadel M, et al. Mutations in PCSK9 cause dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156
- 4 Cohen JC, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272

Hans-Beat Jenny¹, Andreas R. Huber²

Neuerungen für mikrobiologische Labors im Bereich übertragbare Krankheiten

Ab Anfang 2016 gelten für mikrobiologische Laboratorien, die diagnostische und epidemiologische Untersuchungen zum Ausschluss übertragbarer Krankheiten durchführen, neue gesetzliche Regelungen. Diese Laboratorien benötigen neu eine Betriebsbewilligung, welche auf Antrag hin und nach erfolgter Inspektion durch Swissmedic ausgestellt wird. Die Anerkennung durch das Bundesamt für Gesundheit wird aufgehoben. Die Laboratorien benötigen einen definierten Qualitätsrahmen, welcher die Verlässlichkeit der erarbeiteten Resultate darzulegen vermag. Die Anforderungen an die Laboratorien sind in der «Verordnung über mikrobiologische Laboratorien» beschrieben.

Das Epidemiengesetz (EpG; SR 808.101) wurde überarbeitet, der parlamentarische Prozess 2012 abgeschlossen und mit der Referendumsabstimmung vom 22. September 2013 vom Stimmvolk in der geänderten Form schliesslich gutgeheissen. Anschliessend wurde die dazugehörige Epidemienverordnung (EpV; SR 818.101.1) sowie auch die Verordnung über mikrobiologische Laboratorien (SR

818.101.32) per 29. April 2015 erlassen und durch den Bundesrat genehmigt. Alle drei Dokumente treten nun zusammen per 1. Januar 2016 in Kraft. Damit ändern sich im Thema «übertragbare Krankheiten» teilweise die Vorgaben und Regeln. Die neuen Regelungen zu den mikrobiologischen Laboratorien betrifft drei wesentliche Tätigkeitsbereiche: diagnostische und epidemiologische Untersuchungen, Untersuchungen zum Ausschluss einer übertragbaren Krankheit durch Blut, Blutprodukte und Transplantate, sowie Untersuchungen an Umweltpro-

ben. Im vorliegenden Artikel sollen die wesentlichen Punkte beleuchtet werden, die mikrobiologische Laboratorien betreffen, welche diagnostische Untersuchungen im Bereich der übertragbaren Krankheiten des Menschen durchführen.

Diese Laboratorien konnten sich bisher nach altem Recht um eine Anerkennung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) bemühen, eine eigentliche Betriebsbewilligung jedoch gab es nicht. Mit einer solchen Anerkennung war es den Laboratorien möglich, erbrachte Leistungen zu Lasten der So-

1 Dr. Hans-Beat Jenny, wissenschaftlicher Experte, Swissmedic

2 Prof. Andreas R. Huber, Vorstandsmitglied der SULM