

Genetische Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen

Einführung

Es wird angenommen, dass etwa 40% des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen durch vererbte Faktoren bedingt ist (Abb. 1), die man als „genetische Prädisposition“ bezeichnet [1]. Hierbei spielen Genvarianten, die alleine oder im Zusammenwirken mit verschiedenen Umweltfaktoren zu einem angeborenen erhöhten Erkrankungsrisiko führen, eine entscheidende Rolle. Aufgrund erheblicher Fortschritte auf den Gebieten der Gensequenzierung und Genchip-technologien ist es seit kurzem möglich, eine Vielzahl von Genvarianten zu identifizieren, die im Prinzip zu einer prädiktiven genetischen Diagnose herangezogen werden können. Man schätzt, dass es bereits in ca. drei bis fünf Jahren möglich sein wird, die gesamte DNS eines Menschen bei überschaubaren Kosten vollständig zu sequenzieren und so alle Genvarianten für Jedermann zu identifizieren. Außerdem bemüht man sich in der molekularbiologischen Forschung aktuell um ein besseres Verständnis der fehlerhaften Prozesse, die durch Genvarianten im Stoffwechsel hervorgerufen werden. Das Ziel dieser Bemühungen ist die sogenannte „personalisierte“ bzw. „individualisierte“ Medizin, in der Diagnostik und Therapie auf die genetische Veranlagung des Patienten optimal abgestimmt wird (Abb. 2). Man erhofft sich, hierdurch zu maßgeschneiderten, weitgehend nebenwirkungsfreien Therapien zu gelangen, die spezifisch auf die Bedürfnisse des Einzelnen zugeschnitten sind.

In der Krebsmedizin gibt es bereits derartig individualisierte Therapieansätze. So werden das Brustkrebsmittel Herceptin (Antikörper Trastuzumab) bei Frauen mit einer hohen Konzentration des Proteins HER2 (ca. 20-30% der Brusttumoren) und das Hautkrebsmittel Zelboraf (Vemurafenib) bei Melanompatienten mit BRAF-V600-E-Mutation (etwa die Hälfte aller Patienten mit metastasierendem Melanom) verschrieben. Wegen der sehr dynamischen Entwicklung dieser sog. Compagnion-Diagnostik ist damit zu rechnen, dass auch im Bereich der kardiovaskulären Medizin personalisierte Therapieansätze zunehmend an Bedeutung gewinnen werden. In diesem Newsletter soll der Frage nachgegangen werden, welche Empfehlungen aus den neuen Entwicklungen für den praktisch tätigen Arzt im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen aktuell abgeleitet werden können.

Empfehlung 1: Durchführung einer Familienanamnese

Um festzustellen, inwieweit eine genetische Prädisposition für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt, sollte im Rahmen der Eingangsuntersuchung eine Familienanamnese durchgeführt werden. In der Regel geschieht dies in Form einer Eigenanamnese, bei der nicht nur Todesursachen von bereits verstorbenen Blutsverwandten festgehalten werden, sondern auch Informationen über bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Herzinfarkte und Schlaganfälle, bei noch nicht verstorbenen Blutsverwandten abgefragt werden. In

der Praxis hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erhaltenen Informationen in Form eines Stammbaumes, differenziert nach Generation und Geschlecht zu dokumentieren. Ein positiver Befund liegt vor, wenn bei einem oder mehreren Blutsverwandten eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht bzw. aufgetreten ist.

Im Rahmen der PROCAM-Studie konnte gezeigt werden, dass eine positive Familienanamnese das Risiko für ein Koronareignis erhöht [2]. Abb. 3 zeigt, dass ein positiver Familienanamnesebefund bei Studienteilnehmern, die im Verlauf der zehnjährigen Nachbeobachtungszeit ein koronares Ereignis erlitten haben, statistisch signifikant häufiger ist als bei den Studienteilnehmern, die innerhalb der Nachbeobachtungszeit kein Koronareignis erlitten haben (20,5% versus 15,5%, $p < 0,01$). Hieraus ergibt sich ein um ca. 30% erhöhtes relatives Ereignisrisiko.

Bei der Beurteilung der Familienanamnese sollten folgende Sachverhalte berücksichtigt werden:

- Eine positive Familienanamnese erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Prädisposition, sie ist jedoch kein eindeutiger Beweis.
- Eine negative Familienanamnese vermindert zwar die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer genetischen Prädisposition, sie schließt diese jedoch nicht vollkommen aus.

Der eindeutige Nachweis für das Vorliegen einer genetischen Prädisposition kann nur durch einen positiven Gentest erbracht werden, in dem eine oder mehrere bekannte prädisponierende Genmutationen nachgewiesen werden.

Inwieweit Gentests sinnvoll sein können, um das kardiovaskuläre Risiko besser zu quantifizieren, und welche grundsätzlichen Erwägungen bei prädiktiven Gentests berücksichtigt werden müssen, soll in den folgenden Empfehlungen dargestellt werden.

Empfehlung 2: Beachtung ethischer Grundsätze

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von ethischen Grundsätzen entwickelt, die im Umgang mit genetischen Informationen und Sachverhalten beachtet werden müssen [3]:

- Ein verantwortungsvoller Umgang mit individuellen genetischen Daten und strikte Berücksichtigung des Datenschutzes ist unumgänglich.
- Eine prädiktive genetische Diagnostik darf nur auf Antrag und im Interesse des Patienten durchgeführt werden.
- Prädiktive genetische Diagnostik ist nur dann angezeigt, wenn eine Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann und diese durch Prävention bzw. frühzeitige Therapie nach Möglichkeit verhindert werden kann.
- Genetische Diagnostik sollte immer begleitet werden durch fachkundige und sachgerechte individuelle Beratung.
- Personen dürfen grundsätzlich nicht wegen ihrer besonderen genetischen Merkmale benachteiligt werden.

Empfehlung 3: Beachtung rechtlicher Grundsätze

Bei genetischen Untersuchungen und der Verwendung genetischer Proben und Daten zu medizinischen Zwecken ist das **Genodiagnostikgesetz** in der Fassung vom 1. Februar 2010 (abgekürzt GenDG) zu beachten. Das Gesetz ist im Internet unter der Adresse www.bgbl.de verfügbar und berücksichtigt neben den in Empfehlung 2 genannten ethischen Grundsätzen u.a. folgende weitere wichtige Regelungen:

- Die Tests dürfen nur in Laboren durchgeführt werden, die nach ISO 17025 akkreditiert sind (§ 5 GenDG).
- Prädiktive genetische Untersuchungen dürfen nur durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Humangenetik oder andere Ärztinnen oder Ärzte, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, beauftragt werden (§ 7 GenDG).
- Genetische Untersuchungen bedürfen der rechtswirksamen Einwilligung der betroffenen Person nach vorheriger ausführlicher Aufklärung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung (§§ 8-10 GenDG).
- Es gilt das Grundprinzip der informellen Selbstbestimmung, d.h. es besteht sowohl ein Recht auf Kenntnis der eigenen Befunde als auch ein Recht auf Nichtwissen der Ergebnisse (§11 GenDG).
- Spezielle Regelungen betreffen genetische Untersuchungen zur Feststellung der Abstammung sowie genetische Untersuchungen beim Abschluss eines Versicherungsvertrages (§§ 17 – 18 GenDG).
- Genetische Untersuchungen auf Verlangen des Arbeitgebers sind grundsätzlich verboten. Eine Ausnahme bildet lediglich der Arbeitsschutz, für dessen Gewährleistung genetische Untersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen eingeschränkt zugelassen sind (§§ 20 – 22 GenDG).

Empfehlung 4: Wissenschaftliche Grundsätze

Prädiktive Gentests sind nur dann sinnvoll, wenn eine Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann, und wenn diese durch Prävention bzw. frühzeitige Therapie nach Möglichkeit verhindert werden kann (vergleiche hierzu Empfehlung 2). In der Praxis bedeutet dies, dass Daten aus großen Studien verfügbar sein müssen, die den Zusammenhang zwischen Genvariante und Erkrankung zuverlässig belegen. Bei der Beurteilung der Datenqualität derartiger Studien und Ergebnisse sind folgende Kriterien anzulegen:

- Die Fallzahl der untersuchten Probanden sollte auf der Grundlage geeigneter statistischer Modelle (z.B. Power-Kalkulation) beruhen. In der Regel müssen mehrere Tausend Probanden untersucht werden, damit falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse nach Möglichkeit ausgeschlossen werden können.
- Ein erstmalig beschriebener Zusammenhang zwischen einer Genvariante und einer Erkrankung sollte mindestens in einer weiteren, bedeutenden

Studie repliziert, d.h. positiv wiederholt worden sein, bevor das Ergebnis als sicher einzustufen ist.

- Ein Gentest ist nur dann sinnvoll, wenn der Zusammenhang zwischen Genvariante und Erkrankung unabhängig von den bekannten, mit konventionellen biochemischen Tests bestimmbar Risikofaktoren ist. Eine Reihe von jüngst neu beschriebenen Genvarianten, die das koronare Risiko erhöhen, wirkt z.B. über eine Beeinflussung des LDL-Cholesterins oder des Lipoprotein(a) (vergleiche hierzu Empfehlung 7), sodass der Gentest keinen Mehrwert gegenüber der Bestimmung des LDL-Cholesterins bzw. Lipoprotein(a) bietet.
- Der medizinische Nutzen eines Gentests sollte dadurch belegbar sein, dass das Testergebnis zu einer Verbesserung der Risikoprädiktion gegenüber z.B. dem PROCAM-Gesundheitstest oder dem PROCAM-Schlaganfalltest beiträgt, etwa durch eine Verbesserung der diagnostischen Sensitivität oder Spezifität.

Empfehlung 5: Technische Grundsätze

Genvarianten können mit unterschiedlichen technischen Verfahren nachgewiesen werden. Aktuell sind insbesondere drei Methoden relevant, die sich sowohl im Hinblick auf die Komplexität der generierten Daten als auch im Hinblick auf die entstehenden Kosten unterscheiden:

- Die einfachste und günstigste Nachweismethode für Genvarianten ist die „real-time-PCR“, durch die in einem automatisierten Hochdurchsatzverfahren spezifische, vor der Untersuchung definierte Genvarianten zuverlässig bestimmt werden können. Die Interpretation der Befunde ist vergleichsweise einfach, da nur relevante Varianten bestimmt werden und deshalb *de facto* keine Überschussinformation anfällt.
- Mit Hilfe von hochauflösenden DNA-Chips können bis zu einer Million Genvarianten in einer Person parallel bestimmt werden. Kommerzielle Anbieter haben spezielle Produkte zum Nachweis von bis zu 50.000 Genvarianten mit potentieller Relevanz für unterschiedliche komplexe Erkrankungen, einschließlich kardiovaskulärer Erkrankungen, entwickelt.
- Durch neue, hocheffiziente Methoden zur DNA-Sequenzierung („next generation sequencing“) ist es möglich geworden, das Erbgut des Menschen vollständig zu sequenzieren. Ein entsprechender Service wird kommerziell z.B. durch das Unternehmen Complete Genomics in den USA angeboten.

Durch hochauflösende DNA-Chips und DNA-Sequenzierung werden sehr große Datensätze generiert, die in erheblicher Weise Überschussinformation einschließen und deren sinnvolle Interpretation im Hinblick auf ein potentielles Erkrankungsrisiko nach derzeitigem Stand der Technik nicht möglich ist. Die Regelungen des GenDG gehen von der Vorstellung aus, dass definierte Gene gezielt untersucht

werden. Falls Überschussinformation generiert wird, ergibt sich aus § 9 GenDG, dass die untersuchte Person darüber vollständig aufgeklärt werden muss, und entscheiden muss, wie mit der Überschussinformation verfahren werden soll. Zu empfehlen ist, Überschussinformation vorerst ungenutzt zu speichern, da sie für die untersuchte Person zukünftig gesundheitliche Bedeutung erhalten könnte.

Empfehlung 6: Was ist von „Direct-to-Consumer“ Tests aus dem Internet zu halten?

Gegenwärtig gibt es eine Vielzahl von kommerziellen Anbietern, die genetische Tests über das Internet dem Endkunden direkt anbieten (sogenannte „Direct-to-Consumer“ oder DTC-Tests). Beispielsweise bietet das US-amerikanische Unternehmen Genom Control sogenannte „Gesundheitschecks mit Genanalyse“ über eine deutschsprachige Webseite an. Die Bestellung ist denkbar einfach: Man wählt einfach den gewünschten Gentest über ein Online-Formular aus (z.B. „Herz-Kreislauf“) und bezahlt den geforderten Preis per Kreditkarte. Nach einigen Tagen erhält man dann ein Abstrichset zugesandt, mit dem man gemäß einer beiliegenden Anleitung selbst einen Mundschleimhautabstrich abnimmt, der an das Unternehmen zurückgeschickt wird. Nach einigen Tagen bzw. Wochen erhält man das Testergebnis als graphische Darstellung des Erkrankungsrisikos. Inwieweit der Testnutzen wissenschaftlich fundiert ist, und ob die Datenqualität den gesetzlichen Anforderungen entspricht, bleibt jedoch offen. Eine qualifizierte genetische Beratung ist nicht vorgesehen (es gibt lediglich den Hinweis, im Bedarfsfall einen Facharzt zu konsultieren). Dieses und ähnliche andere Angebote sollten nicht in Anspruch genommen werden, da sie nicht die Anforderungen erfüllen, die an eine medizinisch und ethisch akzeptable prädiktive genetische Diagnostik zu stellen sind.

Empfehlung 7: Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

In umfangreichen Studien, bei denen hochauflösende DNA-Chips in sogenannten genomweiten Assoziationsstudien eingesetzt wurden, konnten bisher Varianten in 28 Genen identifiziert werden, die das genetische Risiko für koronare Herzkrankheit beeinflussen (Abb. 4). Etwa 1/3 dieser Gene beeinflusst bekannte Risikofaktoren, wie LDL-Cholesterin, Nikotinabusus, Lipoprotein(a) oder Blutdruck, was zu der Annahme führt, dass diese Effekte ursächlich für die Beeinflussung des Erkrankungsrisikos sind (Abb. 5) Für die überwiegende Mehrzahl der Genvarianten sind die fehlerhaften Prozesse, die dadurch im Stoffwechsel hervorgerufen werden, jedoch noch weitgehend unbekannt. Einzelne Varianten erhöhen das Risiko für koronare Herzkrankheit jeweils um ca. 6 bis 17 % pro Allel. Eine Sonderstellung nehmen zwei Varianten im sogenannten LPA-Gen ein, das für Apolipoprotein(a) kodiert. Die Varianten, die die Lipoprotein(a) Konzentration erhöhen und bei ca. 10% der Bevölkerung auftreten, führen in etwa zu einer Verdopplung des koronaren Risikos [4].

Um die Frage zu beantworten, inwieweit sich die genetischen Varianten für eine prädiktive genetische Diagnostik eignen, wurde im Rahmen der CARDIoGRAM-Studie ein Genotyp-Punkteschema entwickelt, das 23 der beschriebenen

Risikovarianten in die Analyse einschloss. Die Ergebnisse zeigten, dass das koronare Risiko für das oberste Dezil der Genotyp-Punkteverteilung verglichen mit dem unteren Dezil in etwa dreifach erhöht war. Diese Ergebnisse sind ermutigend, da sie die prinzipielle Möglichkeit einer sinnvollen prädiktiven genetischen Diagnostik unterstützen. Es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit ein derartiges Genotyp-Punkteschema geeignet ist, das Testergebnis einer Risikoprädiktion z.B. durch den PROCAM-Gesundheitstest zu verbessern. Diese Frage kann nur anhand Ergebnisse zukünftiger, prospektiver Studien beantwortet werden.

In der Summe erklären die bisher beschriebenen Varianten nur etwa 10% des gesamten angenommenen genetischen koronaren Risikos. Da sich die aktuellen Forschungsergebnisse methodenbedingt auf häufig vorkommende Varianten beschränken, wird angenommen, dass neben den häufigen Varianten noch seltene, zurzeit noch unbekannte Varianten existieren, die das koronare Risiko maßgeblich mit beeinflussen. Deshalb wird ein wichtiger Schwerpunkt der zukünftigen Forschung darin liegen, derartige seltene Varianten durch Gensequenzierung im Genom des Menschen aufzufinden.

Fazit:

Aufgrund der dargestellten Wissenslücken erscheint es derzeit noch verfrüht, Ergebnisse prädiktiver genetischer Diagnostik zur Ermittlung des koronaren Risikos heranzuziehen.

Literatur:

1. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330: 1041–1046.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315.
3. Pyeritz RE. The coming explosion in genetic testing--is there a duty to recontact? *N Engl J Med* 2011;365:1367-1369.
4. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-2528.
5. Coronary Artery Disease (CAD) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:339-344.
6. Schunkert et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:333-338.

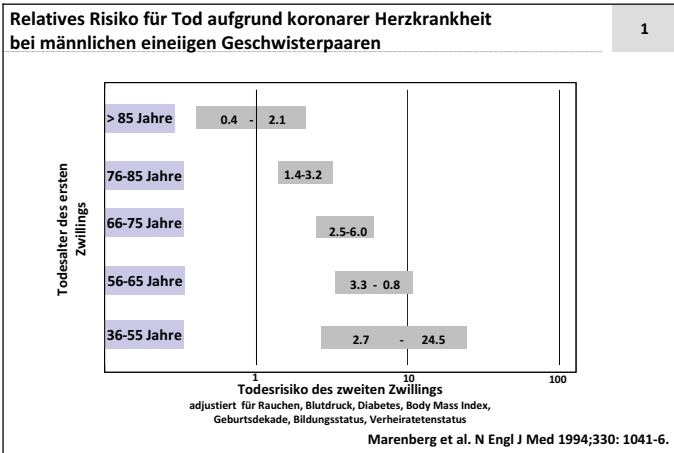


Abbildung 1: Ergebnisse aus umfangreichen Zwillingsstudien zeigen die wichtige Rolle der Vererbung für die koronare Herzkrankheit. Das Risiko, ein tödlich verlaufendes Koronareignis zu erleiden, ist für den einen noch lebenden eineiigen Zwilling umso größer, je früher der andere Zwilling an einer koronaren Herzkrankheit verstorben ist [1].

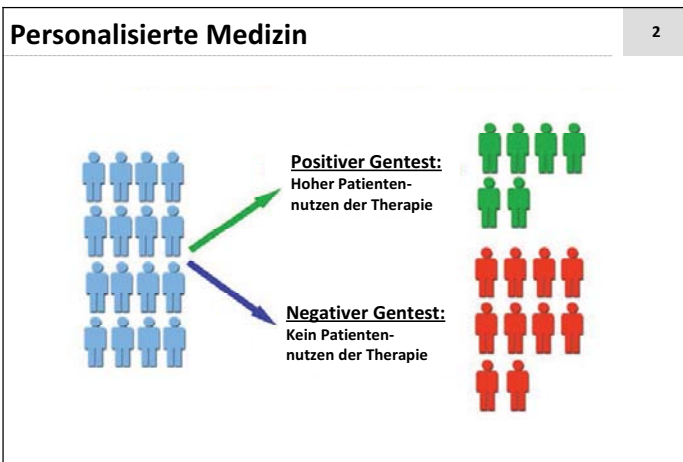


Abbildung 2: Personalisierte Medizin bedeutet, dass therapeutische Entscheidungen auf die genetische Veranlagung des Patienten optimal abgestimmt werden. Auf der Grundlage von Gentests und anderen diagnostischen Testergebnissen werden maßgeschneiderte, weitgehend nebenwirkungsfreie Therapien entwickelt, die spezifisch auf die Bedürfnisse des Einzelnen zugeschnitten sind.

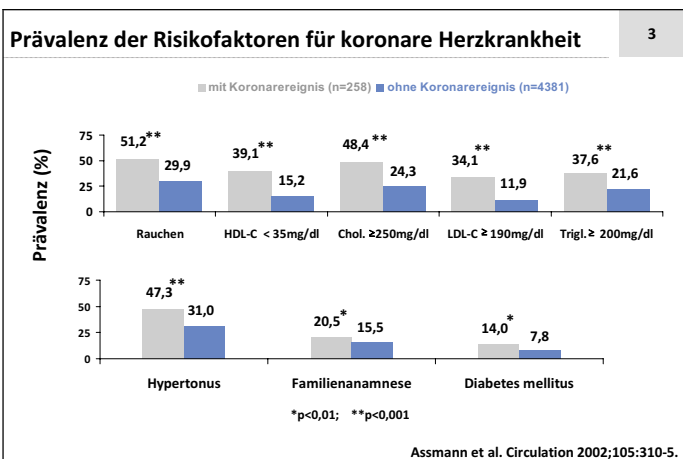


Abbildung 3: Die PROCAM-Studie ist weltweit eine der größten prospektiven Beobachtungsstudien mit Schwerpunkt auf Herz- und Gefäßerkrankungen (weitere Informationen unter www.assmann-stiftung.de). Die Studienergebnisse haben u.a. gezeigt, dass eine positive Familienanamnese zu den Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit gehört [2].

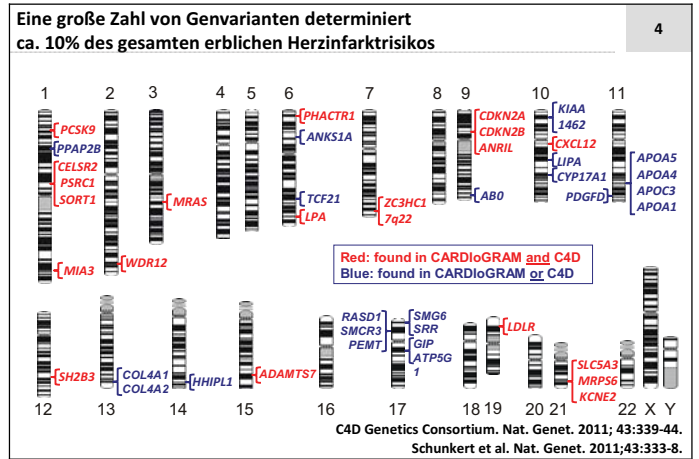


Abbildung 4: Durch sogenannte genomweite Assoziationsstudien konnten kürzlich im menschlichen Erbgut Varianten in 28 Genorten identifiziert werden, die das Risiko für koronare Herzkrankheit beeinflussen [5,6].

9 von 28 KHK-Loci beeinflussen bekannte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit

Locus	Gen	Protein	Effekt auf
1p13	SORT1	Sortilin	LDL-Cholesterin
1p34	PCSK9	Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin Typ 9	LDL-Cholesterin
6q27	LPA	Apolipoprotein (a)	Lipoprotein(a)
9q34	AB0	AB0 Gen	LDL-Cholesterin
10q23	LIPA	Lysosomale Lipase A	Cholesterinester & Triglyzeride
10q24	CYP17A1	Steroid-17-alpha-Monooxygenase	Blutdruck
11q23	APOA5-A4-C3-A1	Apolipoproteine A5, A4, C3, A1	HDL- und LDL-Cholesterin
15q25	ADAMTS7	Disintegrin Metalloproteinase mit Thrombospondin-Motiv 7	Nikotinabusus
19p13	LDLR	LDL-Rezeptor	LDL-Cholesterin

C4D Genetics Consortium. Nat. Genet. 2011; 43:339-44. Schunkert et al. Nat. Genet. 2011;43:333-8.

Abbildung 5: Etwa 1/3 der neu entdeckten Genvarianten beeinflusst bekannte Risikofaktoren für Herz- und Gefäßerkrankungen [5,6].

Assmann-Stiftung für Prävention
Münster, im Januar 2012

Hinweis: Die Inhalte des Newsletters sind von der Assmann-Stiftung für Prävention sorgfältig erwogen und geprüft, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Die Assmann-Stiftung für Prävention haftet nicht für Schäden, die durch inhaltliche Fehler des Newsletters oder in sonstiger Weise entstehen können.

Sofern Sie den Präventions-Newsletter (6 x pro Jahr) erhalten wollen, sich für Updates der PROCAM-CD oder für weitere Hinweise zur Nutzung der PROCAM-Tests und für Neuigkeiten in der Präventivmedizin interessieren, können Sie sich im Internet unverbindlich und kostenfrei anmelden:
www.assmann-stiftung.de/aerzte