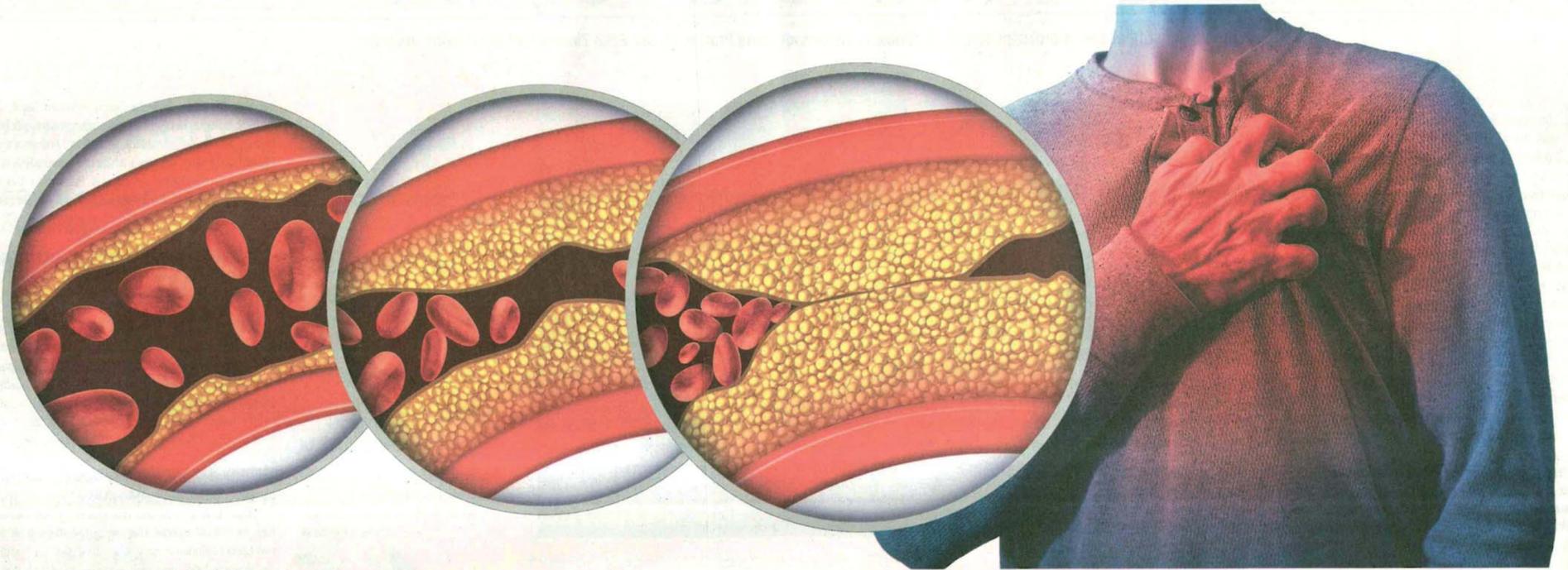


Mit Vroni gegen eine seltene Erbkrankheit

Ein bayernweites Screening schützt betroffene Kinder und ihre Familien vor den Folgen der familiären Hypercholesterinämie (FH)



Dieser eine Tag hat sich bei Dr. Veronika Sanin ins Gedächtnis eingebrannt. So ziemlich zu Beginn ihrer Tätigkeit im Deutschen Herzzentrum München (DHM) erlebte die Kardiologin das dramatische Schicksal eines erst 35-jährigen Mannes mit. „Er war draußen mit dem Hund spazieren, wurde dann leblos aufgefunden und zu uns ins Herzzentrum gebracht“, berichtet die Assistenzärztin in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am DHM. „Wir haben damals alles versucht. Doch leider war es zu spät, der Mann verstarb an den Folgen eines Herzinfarkts.“ Es hatte sich bei der Behandlung unter anderem herausgestellt, dass der junge Familienvater „katastrophal hohe“ Cholesterinwerte besaß, welche die Folge einer Erbkrankheit – der familiären Hypercholesterinämie (FH) – waren.

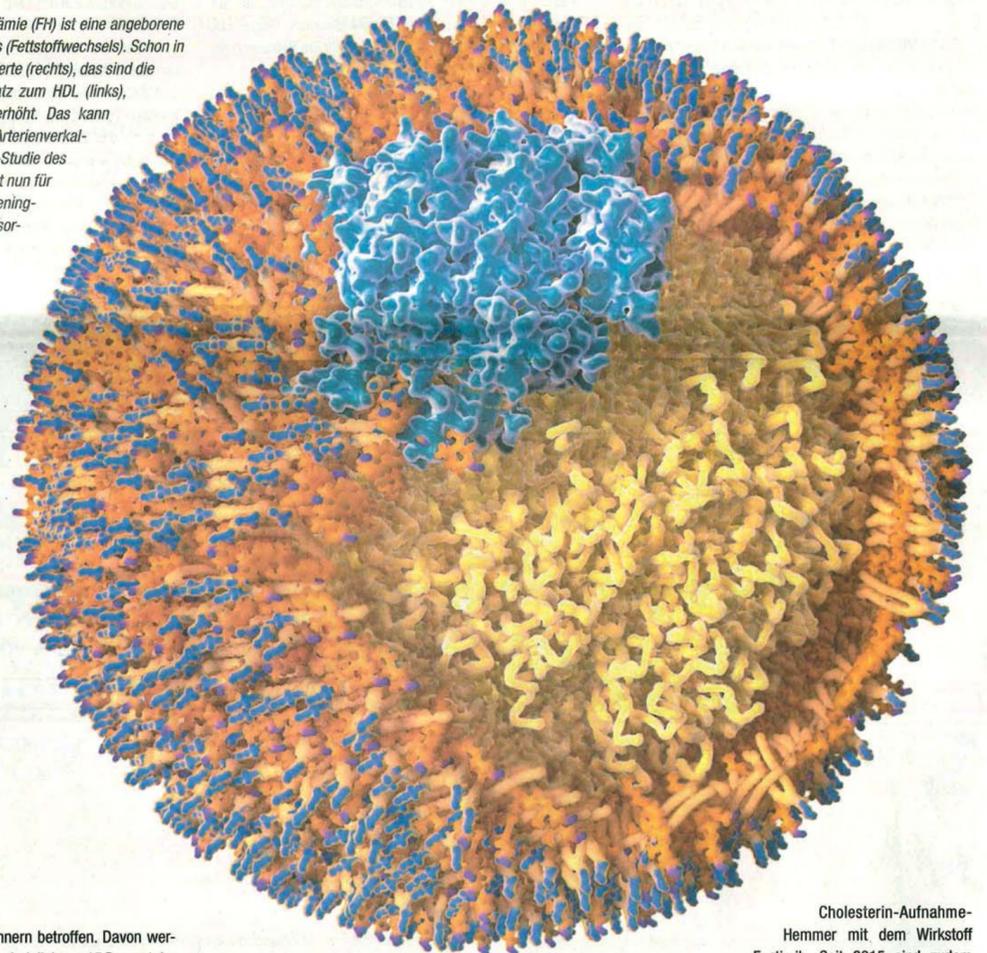
Die FH ist eine angeborene Störung des Lipidstoffwechsels (Fettstoffwechsels), die bereits von frühester Kindheit an durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL („low density“-Lipoprotein-)Cholesterins – des sogenannten schlechten Cholesterins – im Blut charakterisiert ist. Sie geht einher mit dem Auftreten einer Atherosklerose (Arterienverkalkung) bereits im mittleren Lebensalter. Diese wiederum kann zu einer koronaren Herzkrankheit (Verengung und Verkalkung der Herzkranzgefäße) und schließlich einem Herzinfarkt führen. Auch ein Schlaganfall oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) – umgangssprachlich auch als Schaufensterkrankheit bezeichnet – gehen auf ihr Konto. LDL sind Lipoproteine (Partikel, die Fette und Eiweiße enthalten) mit niedriger Dichte, in denen ein Großteil des Cholesterins im Blut transportiert wird. Im Gegensatz zu HDL, den Lipoproteinen mit hoher Dichte („high density“-Lipoproteine), die das Cholesterin zurück zur Leber zu transportieren, weisen LDL einen besonders hohen Anteil an Cholesterin auf. Ein LDL-Cholesterinwert von weniger als 100 Milligramm pro Deziliter gilt derzeit als optimal; bei Patienten nach einem Herzinfarkt sollte der Wert sogar unter 55 sein.

„Die Ursache für die FH ist ein Gendefekt, der über die Generationen vererbt wird“, sagt Professor Heribert Schunkert, Kardiologe und Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am DHM. Das etwa für den zellulären Stoffwechsel notwendige Cholesterin wird nicht nur zum überwiegenden Teil in der Leber produziert und dann durch das LDL über die Blutgefäße zu den verschiedenen Organen transportiert, sondern es wird über die Leber auch wieder aus dem Körper ausgeschieden. „Dafür gibt es an der Leberzelle einen Rezeptor, den LDL-Rezeptor, der das Cholesterin auffängt und anschließend über die Galle heraustransportiert. Bei Patienten mit FH fehlt entweder dieser Rezeptor oder er funktioniert nicht richtig. Folglich bleibt das Cholesterin im Blut und lagert sich an den Wänden der Gefäße ab“, erklärt der Kardiologe. Bekannt ist ferner, dass außer der Veränderung (Mutation) des LDL-Rezeptor-Gens auch Veränderungen an zwei weiteren Genen (ApoB- und PCSK9-Gen) zu einer FH führen. Forschende vermuten jedoch, dass mindestens neun Gene den Cholesteringehalt maßgeblich im Blut beeinflussen.

Seltene homozygote FH

Patienten mit der häufigsten Form der FH, der heterozygoten Form – bei der das Kind nur von einem Elternteil ein defektes LDLR-Gen und vom anderen Elternteil ein gesundes Gen erbt –, können daher LDL-Cholesterinwerte zwischen 190 und 400 Milligramm pro Deziliter haben. Die homozygote Form der FH dagegen entsteht, wenn ein Kind von beiden Elternteilen jeweils ein defektes LDLR-Gen erbt hat. Hier finden sich dann Gesamtcholesterinwerte von 500 bis über 1200 Milligramm pro Deziliter. „Diese Form ist jedoch sehr selten und tritt durchschnittlich bei einer Million Geburten nur einmal auf“, sagt Dr. Sanin. In Deutschland ist von der heterozygoten FH schätzungsweise einer

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine angeborene Störung des Lipidstoffwechsels (Fettstoffwechsels). Schon in früher Kindheit sind die LDL-Werte (rechts), das sind die schlechten Werte im Gegensatz zum HDL (links), im Cholesterinspiegel stark erhöht. Das kann bereits in jungen Jahren zur Arterienverkalkung führen (oben). Die Vroni-Studie des Deutschen Herzzentrums bietet nun für Kinder ein kostenfreies Screening-Angebot im Rahmen ihrer Vorsorgeuntersuchungen an. Fotos: Adobestock



von 250 Einwohnern betroffen. Davon werden jedoch wahrscheinlich nur 15 Prozent der Fälle erkannt. Diese Krankheit wird also nur selten und oft erst dann, wenn es zu Folgeerkrankungen wie etwa einem Herzinfarkt gekommen ist, diagnostiziert. „Da stellt sich die Frage: Warum wird zum Beispiel jedes Baby beim Neugeborenen-Screening auf Phenylketonurie, eine angeborene, erbliche Erkrankung, die unbehandelt zu schweren geistigen Behinderungen führen kann, getestet? Aber bei der FH, die viel, viel häufiger ist, tun wir es nicht? Wir haben da in puncto Vorsorge eine verpasste Chance“, sagt Professor Schunkert. Denn werde die FH frühzeitig erkannt und behandelt, „haben die Betroffenen dasselbe kardiovaskuläre Risiko wie alle anderen, nicht an FH erkrankten Menschen auch.“

Das soll sich nun durch die bayernweite sogenannte Vroni-Studie zur Früherkennung von FH bei Schulkindern ändern. Im Januar 2021 startete dieses vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege geförderte und gemeinsam vom DHM sowie dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte in Bayern durchgeführte Vorsorge-Screening mit dem einprägsamen Namen. Kinder im Alter von fünf bis 14 Jahren können daran kostenlos teilnehmen, etwa im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U9 bis J1 beim Kinderarzt oder der Kinderärztin. Mehr als 300 Kinderärzte bieten dies momentan an, bei der sie auf Wunsch auch auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 testen. Der Arzt entnimmt dem Kind dabei zunächst aus der

Fingerbeere Kapillarblut, das anschließend zur Bestimmung des LDL-Cholesterins an das DHM geschickt wird. Bei einem Wert von über 130 Milligramm pro Deziliter erfolgt eine zweite Blutabnahme zur Bestätigung und zur Bestimmung weiterer signifikanter Werte, wie beispielsweise dem Lipidprofil mit den Triglyceriden (Neutralfette, Hauptanteil der Nahrungsfette). Anschließend führt das Expertenteam am DHM dann eine molekulargenetische Untersuchung durch. „Bei einem auffälligen Befund erfolgen Diagnose und Aufklärungsgespräch im Anschluss durch den Kinderarzt oder einen Kinderkardiologen“, sagt Dr. Sanin, die gemeinsam mit Professor Schunkert die Vroni-Studie leitet. Damit Kinder und Eltern mit der Diagnose FH nicht allein bleiben müssen, bietet der Lehrstuhl für Sozialpädiatrie an der Technischen Universität München mit „Vroni-Plus“ ein psycho-educatives Schulungsprogramm an: „Hier gibt es Informationen zu Lebensstil und Medikamenten. Gleichzeitig können sich die betroffenen Familien untereinander austauschen“, berichtet die Studienleiterin.

Die Medikation

Die Therapie der Erbkrankheit erfolgt neben einer Veränderung der Lebensweise und der Ernährung im Wesentlichen durch cholesterinsenkende Medikamente wie Statine, welche die Bildung der LDL-Rezeptoren in der Leber anregen. „Statine sind in ihrer Wirkung auch bei Kindern sehr gut erforscht und ab acht Jahren zugelassen“, erläutert die Kardiologin. Andere Medikamente wiederum hemmen die Aufnahme von Cholesterin im Darm, so die

Cholesterin-Aufnahme-Hemmer mit dem Wirkstoff Ezetimib. Seit 2015 sind zudem sogenannte PCSK9-Inhibitoren (-Hemmer) für Erwachsene zugelassen: „Die Behandlung mit PCSK9-Antikörpern erfolgt, wenn es nicht gelungen ist, mit den anderen Medikamenten das LDL-Cholesterin ausreichend zu kontrollieren. Dann werden diese Antikörper alle zwei Wochen beim Patienten unter die Haut gespritzt“, sagt Professor Schunkert. „Derzeit forscht man allerdings an Medikamenten, die die Gendefekte neutralisieren und noch seltener gespritzt werden müssen – oder sogar in vielleicht zwanzig Jahren mit nur einer Spritze die Genveränderungen korrigieren und somit FH heilen können.“

Während Letzteres quasi noch Zukunftsmusik ist, hat die Vroni-Studie – an der bisher schon mehr als 3000 Kinder teilgenommen haben – erste Ergebnisse geliefert: „Es hat sich tatsächlich bisher bestätigt, dass wir bei Kindern bei einem LDL-Cholesterinwert ab 130 Milligramm pro Deziliter am ehesten die Mutationen oder Gen-Veränderungen finden, die dann zur FH führen. Darüber hinaus haben wir bereits fünf Mutationsträger bei Kindern identifiziert“, freut sich der Wissenschaftler.

Ehrgeiziges Ziel der Vroni-Studie ist es, 60.000 Kinder in Bayern zu testen und so möglichst viele Patienten mit einer genetischen Mutation zu finden. „Langfristig gesehen, möchten wir dieses Screening auf FH in die Regelversorgung, also beim Neugeborenen-Screening oder den Vorsorgeuntersuchungen U9 bis J1 beim Kinderarzt, aufnehmen“, betont Dr. Sanin. Ist ein Kind an FH erkrankt, dann sind mit fast fünfzigprozentiger Wahrscheinlichkeit auch ein Elternteil sowie meist noch weitere Familienangehörige davon betroffen. „Deshalb bieten wir für diese über unsere Zusammenarbeit mit dem FH-Screening ‚CareHigh‘ für Erwachsene zudem eine kostenlose Untersuchung auf FH und eine ärztliche Betreuung an“, sagt die Studienleiterin.

Franziska Günther