

## «Genetisches Profil für Thrombophilie und Arteriosklerose» – so (noch) nicht!

Das «Human Genome Project» hat seit seiner Initiierung im Jahre 1988 den Traum von einer perfekten Medizin genährt [1]. Heute, gut ein Jahr nach der Publikation der menschlichen Genomsequenz in Entwurfsqualität, realisieren wir, dass es von der Entzifferung zur Übersetzung und schliesslich zur Lesbarkeit des menschlichen Genoms noch ein weiter Weg ist [2].

Die Molekulare Medizin erhebt hohe Ansprüche an die **diagnostische Präzision**. Die Identifikation krankmachender Moleküle liefert den Schlüssel zur gezielten, effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie [3]. Die Molekulare Medizin verspricht Verbesserungen im Bereich der Behandlung komplexer, polygener Krankheiten. Nehmen wir z.B. die Thrombophilie. Man kennt heute über 10 Gene, deren Genprodukte an einer vermehrten Thrombosenneigung mitbeteiligt sein können (Tab. 1). Mutationen dieser Gene, die ab einer gewissen Häufigkeit in der Bevölkerung Polymorphismen genannt werden, bestimmen das individuelle Thromboserisiko mit. Für die beiden in Europa häufigsten Genmutationen, den Faktor V R506Q und das Prothrombin 20210G-A, wurden Verwandte von symptomatischen Mutationsträgern auf das Vorhandensein dieser Mutationen untersucht. Verglichen mit den Individuen mit normalen Genen an beiden Orten haben Träger der Faktor-V-R506Q-Mutation ein doppelt so hohes und Träger der Pro-

thrombinmutation ein dreifach so hohes 1-Jahres-Risiko, eine Thrombose zu erleiden. Bei doppelt positiven Individuen steigt das Risiko auf den 7fachen Wert an [4]. Das Vorhandensein dieser beiden Mutationen **allein** rechtfertigt jedoch eine Antikoagulation in primär präventiver Absicht nicht. Und sogar bei manifester thromboembolischer Erkrankung ist das Risiko einer Dauerantikoagulation im Falle der Faktor-V-R506Q-Träger immer noch höher als der sekundär präventive Nutzen [5]. Würden wir das individuelle, genetische Profil für eine Thrombophilie kennen und könnten wir es dem individuellen Genprofil für hämorrhagische Diathesen gegenüberstellen, könnten wir das individuelle Risiko, eine Thrombose zu erleiden, und gleichzeitig das mit einer Antikoagulation verbundene Blutungsrisiko besser abschätzen. Wenn wir dabei nur die 14 erwähnten Thrombophiliegene diesem Test unterziehen wollten, müssten wir mehrere hundert Mutationen suchen, um nur die heute bekannten Anomalien zu erfassen. In jedem Fall müsste die klinische Bedeutung eines so differenzierten Genprofils für das Management eines Patienten noch in prospektiven Studien validiert werden. Es ist auch vorstellbar, dass zukünftig spezifischere, auf den jeweiligen Gendefekt zugeschnittene Behandlungsmöglichkeiten die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ersetzen werden. Für die Arteriosklerose wird die Angelegenheit noch komplizierter: über 250 Gene

**Tabelle 1. Die wichtigsten, heute bekannten Gene, deren Mutation mit einer Thrombophilie einhergehen kann.**

Name	Abkürzung	OMIM Nr.	Anzahl bekannte Mutationen
Antithrombin III	AT3	107 300	>127
Protein C	PROC	176 860	>161
Protein S	PROS	176 880	>131
Thrombomodulin	THBD	188 040	>3
Faktor V	F5	227 400	mindestens 1
Prothrombin	F2	176 930	mindestens 1
Fibrinogen $\alpha$	FGA	134 820	>20
Fibrinogen $\beta$	FGB	134 830	>20
Fibrinogen $\gamma$	FGG	134 850	>20
Histidinreiches Glykoprotein	HRGP	142 640	mindestens 1
Plasminogen	PLG	173 350	>3
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1	PAI1	173 360	mindestens 1
Heparin-Kofaktor II	HCF2	142 360	>2
Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR	607 093	>9

Quelle: Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>, [8]

Medizinische Universitätsklinik,  
Kantonsspital Bruderholz

Korrespondenz:  
Dr. med. B. Biedermann  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz

[Barbara.Biedermann@ksbh.ch](mailto:Barbara.Biedermann@ksbh.ch)

sind heute bekannt, welche die Entstehung der Arteriosklerose beeinflussen. Die Molekulare Medizin steht also erst am Anfang einer arbeitsintensiven Zeit seriöser Forschung. Wenn wir uns angesichts dieser Komplexität der Problemstellung den Lösungsvorschlag ansehen, den ein grosses schweizerisches Privatlabor seinen Kunden anbietet, sind wir ob der Dreistigkeit des Vorgehens sprachlos. Neun, aus medizinischer Sicht völlig willkürlich ausgewählte Genmutationen werden hier zur Testung angeboten. Die Bedeutung dieser Mutationen für das Erkrankungsrisiko aufgrund der Angaben im Flugblatt ist entweder überbewertet (Faktor V R506Q, Prothrombin 20210G-A), nicht existent (HPA-1a, b; PAI) oder für das klinische Management eines Patienten völlig irrelevant (Faktor XIII V34L, Faktor V 4070A-G). Bei der MTHFR-Mutation 677C-T wird verschwiegen, dass die Allelhäufigkeit in der europäischen Bevölkerung 30% ist und somit mindestens 10% der Getesteten homozygot positiv sein werden. Angebliche Krankheitsmarker mit so hoher Prävalenz stempeln Menschen krank, die es gar nicht sind. Eine einzige der zur Testung angebotenen Mutationen rechtfertigt – allerdings nur bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Phänotyps, nämlich einer Hypercholesterinämie – eine cholesterinsenkende, primär-präventive Therapie (Apolipoprotein B-100 R3500Q) [6]. Der problematisch-

ste Gentest, der im Profil angeboten wird, ist die Bestimmung des Apolipoprotein E Genotyps, weil die drei bekannten Polymorphismen nicht nur mit Arteriosklerose, sondern auch mit der Alzheimer-Demenz assoziiert sind [7]. Angesichts der naturgemässen Heredität dieser Prädisposition und der fehlenden Behandelbarkeit der Alzheimer-Erkrankung ist dieser Umstand besonders brisant.

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften hat bereits 1993 medizinisch-ethische Richtlinien für genetische Untersuchungen am Menschen erlassen, die heute aktueller denn je sind (<http://www.samw.ch>). Das oben geschilderte Vorgehen eines schweizerischen Privatlabors widerspricht diesen ethischen Richtlinien in vielen Punkten. Es suggeriert diagnostische Präzision, wo sie nicht existiert. Es verursacht Kosten, die sich nicht rechtfertigen lassen. Und es schürt Krankheitsangst, die in den meisten Fällen nicht nötig ist. Wir rufen die Ärzteschaft auf, die Indikation zu solchen molekular-genetischen Tests verantwortungsbewusst zu stellen. Im Falle des hier angebotenen «Genetischen Risikoprofils für Thrombophilie und Arteriosklerose» heisst das, vorerst in dieser unspezifischen Form darauf zu verzichten.

*Barbara C. Biedermann, André R. Miserez*

## Literatur

- Collins FS. Shattuck lecture – medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999;341:28–37.
- Rees J. Complex disease and the new clinical sciences. *Science* 2002;296:698–700.
- Biedermann BC. Molekulare Medizin des Erwachsenen: von der Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen zur Genomnavigation. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1993–5.
- Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000;111:1223–9.
- Sarasin FP, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *BMJ* 1998;316:95–9.
- 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. Alzheimer Demenz: eine Störung des Lipidstoffwechsels? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001;90:1297–9.
- Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222–31.