

Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:146–153  
 DOI 10.1007/s00103-014-2093-2  
 Online publiziert: 2. Dezember 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Y. von Kodolitsch<sup>1,3</sup> · C.R. Blankart<sup>2</sup> · M. Vogler<sup>3</sup> · K. Kallenbach<sup>4</sup> · P.N. Robinson<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Universitäres Herzzentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup> Hamburg Center for Health Economics, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

<sup>3</sup> Marfan Hilfe Deutschland e. V., Eutin, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>5</sup> Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Genetik und Prävention am Beispiel genetischer Aortensyndrome (GAS) und des Marfan-Syndroms

Genetische Aortensyndrome (GAS) sind monogen erbliche thorakale Aortenaneurysmen (TAA), die meist symptomlos bleiben, bis die Aorta plötzlich platzt oder eine thorakale Aortendissektion (TAD) auftritt. Eine TAD entsteht durch Einriss der Innenschicht der Aorta mit Ausprägung eines Flusskanals in ihrer mittleren Wandschicht. Wenn die TAD die Aorta ascendens betrifft (TAD-A), kann nur der sofortige chirurgische Ersatz der Aorta ascendens das Leben des Patienten retten. Alle TAD ohne Beteiligung der Aorta ascendens werden als Typ B klassiert (TAD-B) und können rein medikamentös versorgt werden. Die jährliche Zahl der Todesopfer von TAA/TAD liegt allein in den USA bei  $\leq 47.000$  Menschen. Die Inzidenz der TAD ist 6 pro 100.000 Menschen in der Bevölkerung pro Jahr [1]. Die Mehrzahl der Betroffenen haben eine TAD-A (71%), die bis heute eine 30-Tage-Sterblichkeit von 47% hat [2]. Betroffene sind im Mittel 63 Jahre alte chronische Hypertoniker (72%) [3]. Etwa 7% der Betroffenen sind jedoch  $< 40$  Jahre alte Patienten mit GAS [4].

### Genetik

#### Marfan-Syndrom

Das autosomal-dominant vererbte Marfan-Syndrom (MFS) ist die häufigste Variante des GAS, das mit einer Prävalenz von 1–5

pro 10.000 Menschen zu den seltenen Erkrankungen zählt. Aufgrund der autosomal-dominanten Vererbung sind 50% der Nachkommen ebenfalls vom MFS betroffen. Die Erkrankung wird durch Mutationen im *FBNI*-Gen verursacht, wobei jede Familie ihre eigene Mutation aufweist. Bislang ließ sich keine sichere Beziehung zwischen bestimmten Typen der über 2000 verschiedenen *FBNI*-Mutationen und dem MFS-Krankheitsverlauf herstellen [5, 6]. Selbst bei identischer Mutation kann die Ausprägung des MFS sehr unterschiedlich sein. Das MFS ist eine Multisystemerkrankung, bei der neben TAA/TAD auch ein Mitralklappenprolaps, Herzmuskelschwäche und Kammerflimmern auftreten [7]. Neben kardiovaskulären Komplikationen sind Hochwuchs, Trichterbrust, Spinnenfinger und Skoliosen besonders auffällig. Es treten häufig auch Linsenluxationen (Ectopia lentis), Myopie, Lungenemphysem, Pneumothorax, Leisten- und Narbenbrüche und Dueraektasien auf [8, 9].

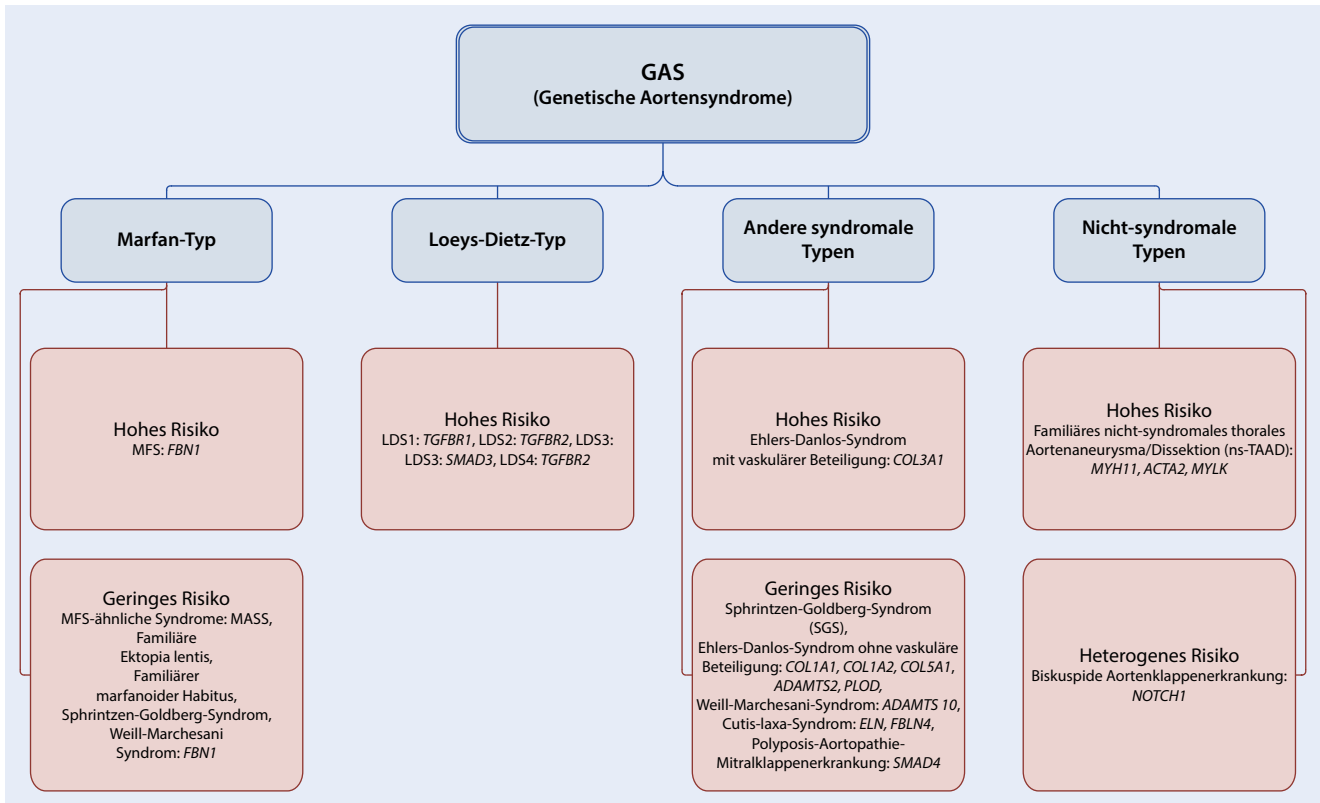
#### Andere Syndrome

Neben dem MFS gibt es eine Vielzahl anderer GAS-Varianten, die ebenfalls autosomal-dominant vererbt werden, aber durch Mutationen in anderen Genen verursacht sind. Typische Syndrome sind das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS; 7%), nicht-syndromale TAA oder TAD (ns-TAAD;

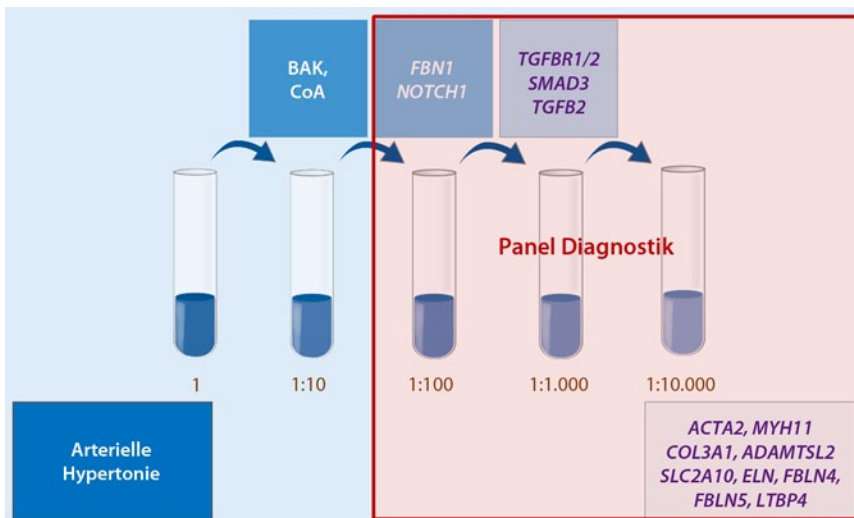
8%), familiärer Marfan-ähnlicher Habitus (5%), MASS-Phänotyp (4%), bikuspidale Aortenklappen-Erkrankung (BAKE; 4%), vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS; 3%), Ektopia lentis-Syndrom (ELS; 1%) und Mitralklappen-Prolaps-Syndrom (1%) [10]. Diese Syndrome unterscheiden sich hinsichtlich Phänotyp, Verlauf, Prognose und Therapie teilweise erheblich. So ist das LDS im Gegensatz zum MFS geprägt durch Hypertelorismus, Gaumenspalte, Uvula bifida, Hydrozephalus und mentale Retardierung. Insbesondere treten TAA bei LDS häufig bei nur geringfügig vergrößerten Aortendurchmessern auf [11]. Daher hat eine genaue Diagnosestellung bei GAS hohe Priorität bei der Planung des medizinischen Vorgehens. Viele Patienten, die phänotypisch zwar als GAS klassifizierbar sind, weisen keine Mutationen in bekannten Genen auf. Diese Patienten sollten ähnlich wie MFS-Betroffene behandelt werden. Dabei ist eine individualisierte Risikostratifikation mittels Familienanamnese, Beurteilung der Geometrie, Steifigkeit, und Verlaufsdynamik der Aortendilatation, Screening auf Schlaf-Apnoe sowie TGF-beta1 Serumspiegelmessungen sinnvoll.

#### Diagnostik

Zur Diagnostik der GAS sind Informationen über den Phänotyp und Genotyp er-



**Abb. 1** ▲ Genetische Aortensyndrome (GAS) werden durch den Nachweis von Genotyp und Phänotyp diagnostiziert. Die Hamburg-Berlin-Taxonomie ordnet Varianten des GAS nach beteiligtem Gen (*kursiv*) und Phänotyp in 4 Hauptgruppen, wobei nach höherem oder niedrigerem Risiko für thorakale Aortenaneurysmen (TAA)/thorakale Aortendissektion (TAD) unterschieden wird



**Abb. 2** ▲ Arterielle Hypertonie ist die häufigste Ursache von thorakalen Aortenaneurysmen (TAA) und thorakalen Aortendissektionen (TAD). Analog zu einer absteigenden Verdünnungsreihe nimmt die Häufigkeit alternativer Ursachen um je eine Zehnerpotenz ab, während die Zahl der zu untersuchenden Gene (*kursiv*) zunimmt. Sämtliche Gene können durch Paneldiagnostik zeitgleich untersucht werden

forderlich (■ **Abb. 1**). Die Diagnose allein auf Basis von Phänotyp-Kriterien ist bei MFS formal immer noch zulässig [12].

Bei anderen Varianten des GAS ist der Nachweis einer Mutation aber unerlässlich [13]. Da das MFS phänotypisch oft

weder vom LDS noch von anderen GAS unterscheidbar ist (Phänokopie), sollte aus unserer Sicht auch das MFS genotypisch gesichert werden. Die next generation sequencing Technik (NGS) ermöglicht künftig die schnelle und gegenüber konventioneller Sequenzierungstechnik viel kostengünstigere Untersuchung sämtlicher GAS-verursachenden Gene (■ **Abb. 2**).

### Pathophysiologie

GAS bilden hinsichtlich ihres Entstehungsmechanismus zwei Gruppen. Die eine entsteht durch Mutationen in Genen, die eine Störung des TGF-beta-1-Signalweges bewirken. Die andere entsteht durch Mutationen in Genen, die für Bestandteile des kontraktiven Apparates glatter Muskelzellen in der Wand arterieller Gefäße codieren [14]. Die ns-TAAD sind daher meist Erkrankungen der glatten Muskulatur und bleiben auf die Aorta beschränkt, während das MFS und LDS Erkrankungen des TGF-beta-

1-Signalweges sind und sich deshalb als Multisystemerkrankungen manifestieren (■ **Abb. 3**) [15].

## Kausale Therapie

Die Gentherapie umfasst verschiedene Konzepte zur Heilung von Erbkrankheiten durch Einschleusung genetischer Information in die Zellen eines Patienten. Ein Konzept der Gentherapie besteht darin, ein mutiertes Gen durch ein gesundes intaktes bzw. mutationsfreies Genexemplar zu ersetzen. Zur Einschleusung dieses „therapeutischen Gens“ werden rekombinante Viren verwendet, die bei Patienten mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID) bereits erfolgreich eingesetzt wurden [16, 17]. Beim MFS liegt allerdings ein dominant negativer Krankheitsmechanismus vor, bei dem das mutierte Genprodukt selbst eine pathogene Wirkung hat. Aus diesem Grund zielt die Gentherapie des MFS auf die Ausschaltung des mutierten Gens („knock-out“), was aber bislang nur in Zellkultur gelang [18]. Neuere Formen der Gentherapie „editieren“ einen DNA-Abschnitt, indem sie die mutierte Sequenz mit einer normalen DNA-Sequenz „überschreiben“ [19], oder sie zielen auf die genterapeutische Blockade von MMPs, also von Enzymen, die für die Gefäßveränderungen bei MFS mit verantwortlich sind [20]. Keine dieser Gentherapien wird allerdings zur Behandlung von Patienten mit GAS eingesetzt.

## Prävention bei GAS

Im Gegensatz zu kurativen Konzepten, zielt Prävention auf die Vermeidung des Auftretens von Krankheiten, indem sie ihre Auslösefaktoren zurückdrängt oder auszuschalten versucht [21]. Abhängig vom Phänotyp und Genotyp der GAS unterscheiden wir vier unterschiedliche Ansätze zur Prävention (■ **Abb. 4**) [22]:

### Prävention des Genotyps

Die „Genotypprävention“ verhindert die Vererbung des GAS. Diese Form der Prävention umfasst die Pränataldiagnostik (PND) und die Präimplantationsdiagnostik (PID). Bei der PID unterbleibt

Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:146–153 DOI 10.1007/s00103-014-2093-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Y. von Kodolitsch · C.R. Blankart · M. Vogler · K. Kallenbach · P.N. Robinson

## Genetik und Prävention am Beispiel genetischer Aortensyndrome (GAS) und des Marfan-Syndroms

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Genetische Aortensyndrome (GAS) sind meist autosomal-dominant erbliche thorakale Aortenaneurysmen, die bereits im jungen Alter zur Ruptur und thorakaler Aortendissektion führen.

**Ziel der Arbeit.** Wir möchten den Leser mit Prinzipien der genetischen Diagnostik sowie der medikamentösen und chirurgischen Prävention der genetischen Aortensyndrome vertraut machen.

**Methoden.** Ein Autorenteam, bestehend aus Kardiologe, Gesundheitsökonom, Patientenvertreter, Herzchirurg und Molekulargenetiker, erläutert die aus ihrer Sicht wichtigsten Aspekte zur Genetik und Prävention des genetischen Aortensyndroms.

**Ergebnisse.** Genetische Aortensyndrome bestehen aus einem breiten Spektrum verschiedener Krankheitsentitäten wie Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom und vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom. Die Diagnostik von genetischen Aortensyndromen ba-

siert auf kombinierter Charakterisierung von Phänotyp und Genotyp. Eine medikamentöse Prävention ist wichtig, obgleich eine Heilung genetischer Aortensyndrome gegenwärtig unwahrscheinlich ist. Das wichtigste Prinzip der Prävention einer thorakalen Aortendissektion ist der prophylaktische Ersatz der Aortenwurzel durch klappenerhaltende Operationstechniken. Prävention inklusive molekulargenetischer Diagnostik ist auch ökonomisch rational.

**Diskussion.** Optimale prophylaktische Konzepte erfordern eine individualisierte Vorgehensweise mit detaillierter Diagnose des zugrundeliegenden genetischen Aortensyndroms inklusive Charakterisierung des Genotyps.

### Schlüsselwörter

Genetisches Aortensyndrom · Marfan-Syndrom · Loeys-Dietz-Syndrom · Prävention · Genotyp

## Genetics and prevention of genetic aortic syndromes (GAS) and of the Marfan syndrome

### Abstract

**Background.** Genetic aortic syndromes are autosomal-dominantly heritable aneurysms of the thoracic aorta, which carry a high risk of aortic rupture or acute thoracic aortic dissection at young age.

**Objectives.** We introduce the reader to the principles of genetic diagnostics and the medical and surgical prevention of thoracic aortic dissection in patients with genetic aortic syndromes.

**Methods.** A cardiologist, a health economist, a patient representative, a heart surgeon, and a molecular geneticist teamed up to elucidate their perspective on major aspects of genetics and prevention of genetic aortic syndromes.

**Results.** Genetic aortic syndromes reflect a broad spectrum of diverse disease entities comprising the Marfan syndrome, the Loeys-Dietz syndrome or the vascular Ehlers-Danlos syndrome. The diagnosis of each respective disease entity requires combined assess-

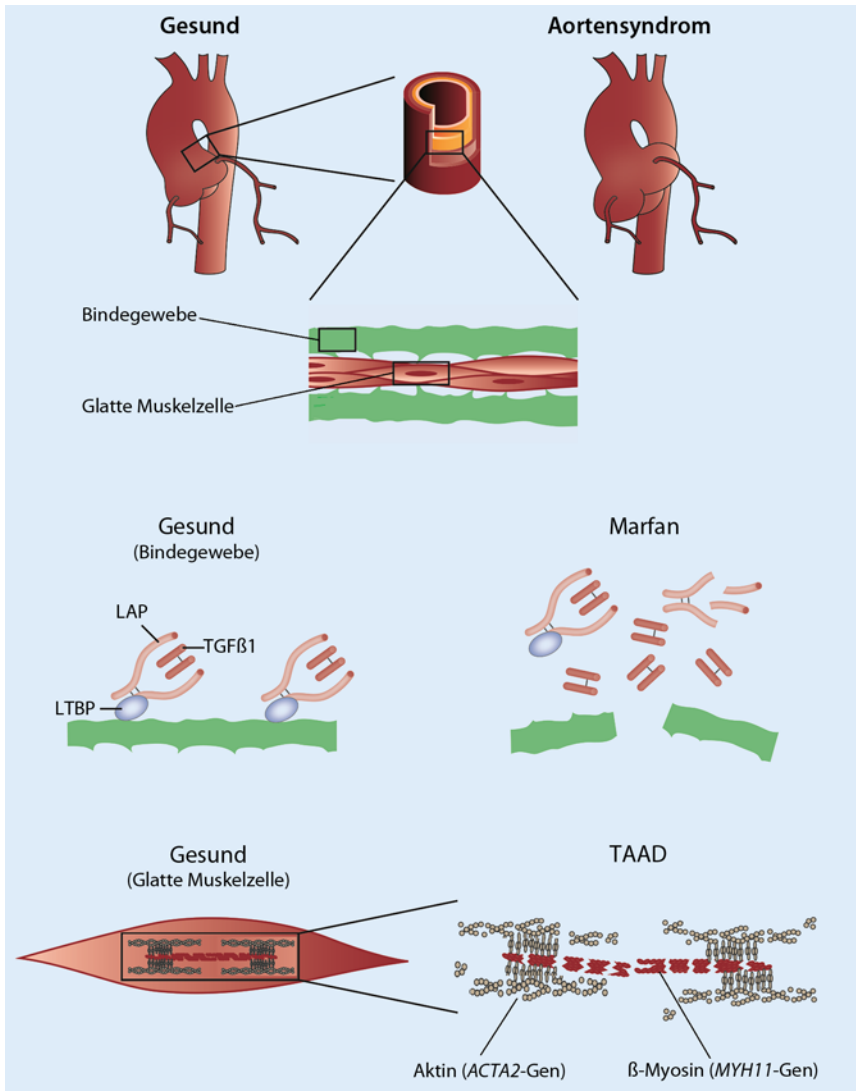
ment of phenotype and genotype information. A medical prevention of aortic complications such as dissection is mandatory although a curative therapy currently appears unlikely in humans. The single most important measure against acute aortic dissection is the preventive replacement of the aortic root, where valve preserving techniques appear preferable. Comprehensive prophylaxis including molecular diagnostics seem reasonable also from an economic point of view. **Discussion.** Optimal prevention requires individualization of concepts, which entail a detailed diagnostic characterization of each specific genetic aortic syndrome including characterization of the genotype.

### Keywords

Genetic aortic syndrome · Marfan syndrome · Loeys-Dietz syndrome · Prophylaxis · Genotype

bei Nachweis einer *FBNI*-Mutation bei einem durch In-vitro-Fertilisation erzeugten Embryo die Einpflanzung in den Uterus. Damit wird die Austragung eines

MFS-erkrankten Kindes verhindert. Das Verfahren wird allerdings kontrovers diskutiert. In Frankreich hielten jedoch von 50 befragten Genetikern 22% eine PND



**Abb. 3** ▲ Genetischen Aortensyndromen (GAS) liegen zwei Arten von Pathogenese-Mechanismen zugrunde. Bei MFS-ähnlichen GAS zeigt sich eine erhöhte TGF-beta1-Aktivität mit Multiorganbeteiligung. Bei nicht-syndromalen thorakalen Aortendissektionen (Ns-TAAD) sind dagegen Strukturen des kontraktiven Apparates der glatten Muskulatur betroffen, die meist auf die Aorta beschränkt bleiben

Klassifikation der Präventionsmaßnahmen bei GAS			
	Phänotyp negativ	Phänotyp positiv	
Genotyp negativ	Prävention des Genotyps (1)	Prävention von Überdiagnostik/Übertherapie (2)	
Genotyp positiv	Früherkennung/Prävention des Phänotyps (3)	Prävention von Komplikationen/Rezidiv (4)	

**Abb. 4** ◀ Präventionskonzepte bei genetischen Aortensyndromen (GAS) abhängig von Phänotyp und Genotyp

und 34% eine PID bei MFS für akzeptabel. Von 54 befragten Patienten mit MFS oder deren Angehörige fanden 74% eine

PND akzeptabel, von diesen würden aber nur 20% eine persönliche Nutzung der PND in Betracht ziehen [23].

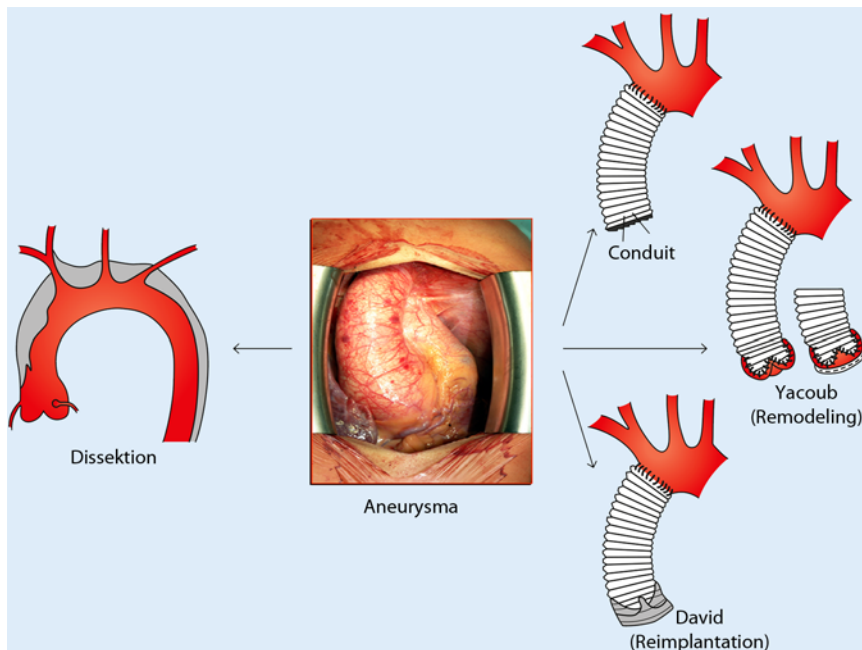
## Prävention von Überdiagnostik und Übertherapie

Einige Blutsverwandte von Patienten mit GAS werden bei einer entsprechenden Verdachtsdiagnose über viele Lebensjahre mit strahlenintensiver CT-Diagnostik zum Ausschluss eines sich möglicherweise entwickelnden TAA belastet. Auch Menschen mit Hochwuchs, Skoliose oder hypermobilen Gelenken werden in einigen Fällen wegen ungeklärtem Verdacht auf MFS durch Verlaufsdagnostik oder Verhaltensverbote in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Einige erhalten Beta-blocker oder andere Medikamente. Hier ist die Möglichkeit zur Klärung des Genotyps segensreich, da insbesondere bei Blutsverwandten der Ausschluss einer in der Familie bekannten Mutation schnell, kostengünstig und mit hoher diagnostischer Sicherheit möglich ist. Betroffene werden so vor Überdiagnostik und -therapie bewahrt.

## Prävention bei asymptomatischen Merkmalsträgern

### Früherkennung und Verlaufsbeobachtung

Prävention bei GAS kann nur bei frühzeitiger Diagnose greifen. Eine europäische Befragung von Betroffenen mit seltenen Erkrankungen aus 17 Ländern zeigt, dass bei 25% der MFS-Patienten  $\geq 4,5$  Jahre zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnose vergehen, 38% besuchten vor einer korrekten Diagnosestellung 5 verschiedene Ärzte und 25% wurden zunächst falsch diagnostiziert, am häufigsten übrigens in Deutschland [24]. Dabei wurde gezeigt, dass eine hohe Arztdichte und die flächendeckende Verfügbarkeit medizinischer Spitzentechnologie allein diagnostische Verzögerungen nicht verhindert [25]. Die Marfan Hilfe Deutschland e. V. klärt deshalb zusammen mit Kliniken und Krankenkassen die Ärzteschaft und Öffentlichkeit über Warnzeichen von GAS auf [26, 27]. Es steht ein online „Schnelltest“ ([https://www.uke.de/kliniken/kardiologie/index\\_86317.php](https://www.uke.de/kliniken/kardiologie/index_86317.php)) für MFS zur Verfügung, mit dem anhand von 7 einfachen Fragen die Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für ein MFS auch durch Laien ermittelt werden



**Abb. 5** ▲ Im Zentrum der prophylaktischen Operation steht das Aortenwurzelaneurysma (Mitte). Zur Vermeidung der katastrophalen Komplikation einer thorakalen Aortendissektion (TAD, links) werden verschiedene Operationsverfahren zum Ersatz der Aortenwurzel eingesetzt (rechts): Das Compositeverfahren (Rohrprothese mit mechanischer Klappenprothese) sowie die beiden Aortenklappen erhaltenden Rekonstruktionsverfahren nach David oder nach Yacoub

kann [28, 29]. Einen ähnlichen Test gibt es auch für Kinder mit Verdacht auf MFS [30]. In Zukunft stehen vielleicht auch Biomarker – wie das TGF-beta1 – zur serologischen Diagnostik eines GAS zur Verfügung [31, 32].

Bei Nachweis eines GAS sollten jährliche Verlaufskontrollen erfolgen. Hierzu gehört zumindest eine transthorakale Echokardiographie mit Darstellung der Herzklappen und Aortenwurzel. Zudem sollte eine regelmäßige Schnittbilduntersuchung (MRT, ggf. CT) der gesamten Aorta durchgeführt werden.

### Verhaltensmodifikation

Die kognitive Verhaltensmodifikation zielt auf ein Empowerment Betroffener [33]. Zusammen mit Ärzten und Therapeuten lernt der Patient den Umgang mit GAS im Alltag und gewinnt Sicherheit in der Abschätzung seiner Risiken. Wichtig ist die Festlegung, Austestung und Akzeptanz individualisierter Grenzen zur Protektion des kardiovaskulären Systems. Erwachsene sollten vor allem das Heben schwerer Lasten, Valsalva-Manöver und isometrische Maximalbelastungen vermeiden [34], während moderates Training zur Verbesserung von Resilienz und

der Lebensqualität beitragen kann. Indirekte Ziele der Verhaltensmodifikation betreffen die Berufswahl, Umschulungsmaßnahmen und Freizeitaktivitäten. Die Marfan Hilfe Deutschland e. V. entwickelte zusammen mit Ärzten einen Ratgeber für Betroffene [35].

### Pharmakotherapie

Antikörper gegen TGF-beta1 und die medikamentöse Blockade von TGF-beta1 durch den Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) Losartan verhindern bei Mäusen mit MFS die Entwicklung von Lungenemphysem [36], Mitralklappen-Erkrankung [37] und Myopathie [38]. Sie heilt sogar ein TAA [39]. In einer Fallsammlung von 18 Kindern mit MFS verlangsamte die zusätzliche Gabe von ARB das Fortschreiten einer auf Standardtherapie mit Betablockern kaum ansprechenden TAA-Progression [40]. Eine prospektiv angelegte Studie bestätigt diese Verlangsamung der Aortendilatation unter zusätzlich zur Standardmedikation verabreichtem ARB [41]. Auch wenn Ergebnisse randomisierter Doppelblindstudien ausstehen, bestätigt sich die Hoffnung auf Heilbarkeit des MFS/GAS beim Menschen wohl nicht. Gleich-

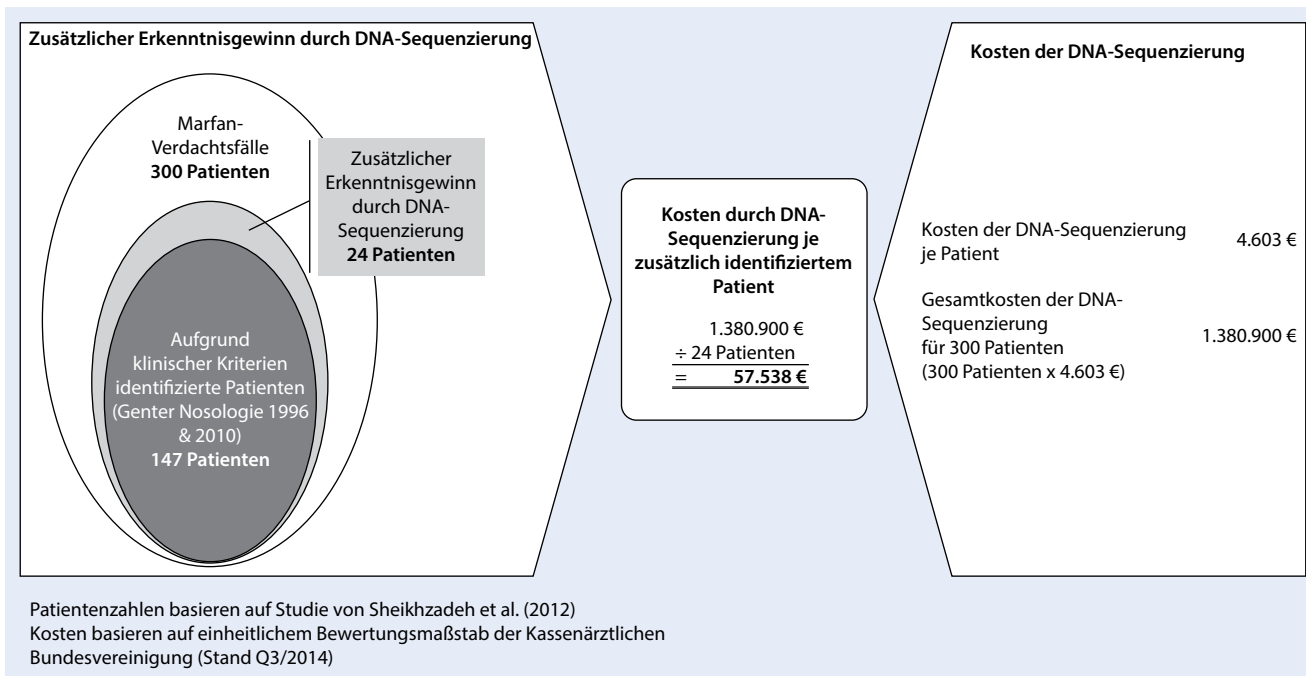
wohl hat die Pharmakotherapie einen festen Stellenwert zur Prävention und Stabilisierung einer TAA. Die Gendiagnostik bei präsymptomatischem GAS ist deshalb nicht „prädiktiv“, da bei entsprechendem Genotyp die Indikation zur pharmakologischen Prävention von TAA/TAD gegeben ist.

### Prävention von Progress und Rezidiv

#### Proximale Aorta

Die prophylaktische Resektion und der Ersatz der Aortenwurzel reduzieren das Risiko einer TAD-A. Die Angleichung der früher deutlich reduzierten Lebenserwartung bei MFS an den Durchschnitt der Normalbevölkerung ist zum größten Teil als Erfolg der prophylaktischen Aorten Chirurgie zu werten. Aktuelle Leitlinien empfehlen den prophylaktischen Ersatz der Aortenwurzel bei Diametern  $\geq 5,0$  cm oder bereits bei  $\geq 4,5$  cm, sobald eine Familienanamnese mit TAD vorliegt [42]. Dabei sind die Empfehlungen unscharf und basieren auf schwachen wissenschaftlichen Grundlagen. Viele Chirurgen fordern aufgrund des heute sehr niedrigen operativen Risikos eine frühzeitigere Intervention. Diese Forderung stützt sich auch auf Studien, die zeigen, dass viele Patienten mit TAD-A nach Leitlinienempfehlung keine prophylaktische Operation der Aorta erhalten hätten [43]. Zunehmend bedeutend bei der elektiven Operationsplanung ist zudem eine individualisierte Risikoabschätzung, die sich auch auf genetische Befunde bei GAS stützt [44]. In spezialisierten herzchirurgischen Zentren wird heute schon oft bei 4,5 cm operiert, in besonderen Fällen sogar früher.

Zur Vermeidung einer TAD-A wird die aneurysmatische Wand der Aortenwurzel vollständig reseziert (■ Abb. 5). Hierbei kommt die Composite-Methode zum Einsatz, die 1968 erstmalig beschrieben wurde und über 3 Dekaden als Goldstandard galt [45]. Unter Nutzung der Herz-Lungen-Maschine wird dabei eine Rohrprothese aus Dacron, die eine mechanische Aortenklappenprothese trägt, im Fundament der Aortenklappe eingnäht und die Koronargefäße werden in die Rohrprothese reinsertiert. Damit wird



**Abb. 6** ▲ Kosten für den zusätzlichen Informationsgewinn durch DNA-Sequenzierung je zusätzlich identifiziertem Patient mit Marfan-Syndrom (MFS)

die gesamte Aortenwurzel mitsamt der Aortenklappe ersetzt. Die Methode führt zu hervorragenden Langzeitergebnissen, hat aber den Nachteil, dass die Patienten lebenslang mit Marcumar antikoaguliert werden müssen. Die Marcumarisierung trägt pro Jahr ein Risiko von 1,5% für Blutungen oder Klappenthrombosen. Bei Frauen mit Kinderwunsch ist Marcumar wegen der Teratogenität ganz besonders problematisch.

Zur Vermeidung von Marcumar und zum Erhalt der physiologischen Klappen- und Herzfunktion entwickelten zwei Herzchirurgen Anfang der 1990er-Jahre etwa zeitgleich Operationsmethoden zum Aortenwurzelersatz, bei denen die native Aortenklappe erhalten bleibt: Die Reimplantations-Methode nach David und die Remodelling-Methode nach Yacoub [46, 47]. Beide Methoden führen in geübten Händen zu sehr guten Ergebnissen [48]. Heute wenden die meisten Zentren bei GAS klappenerhaltenden Verfahren an. Allerdings existieren immer noch Vorbehalte, da die Bindegewebsschwäche bei GAS auch die Segel der Aortenklappe betrifft und daher eine frühzeitige Klappendysfunktion denkbar ist. Tatsächlich zeigte eine Metaanalyse mit 1385 Patienten mit MFS, dass die Reinterventionsrate

mit 0,3% pro Jahr nach Composite-Ersatz niedriger war als mit 1,3% pro Jahr nach klappenerhaltender Aortenwurzelrekonstruktion. Demnach müsste der Composite-Ersatz der Rekonstruktion vorzuziehen sein. Hält man jedoch das Risiko eines thrombembolischen bzw. Blutungsereignisses bei Antikoagulation mit einer Inzidenz von 0,7–1,5% pro Jahr nach mechanischem Aortenklappenersatz dagegen, so scheint der Composite-Ersatz doch nicht der Implantationsmethode nach David überlegen zu sein. Zudem war die Reinterventionsrate mit 0,7% pro Jahr bei der Technik nach David deutlich niedriger als mit 2,4% pro Jahr bei der Technik nach Yacoub [49], weshalb sich bei MFS die David-Methode weitgehend durchgesetzt hat.

### Distale Aorta

Zum elektiven Ersatz des Aortenbogens und der absteigenden thorakalen Aorta tolerieren die Leitlinien wegen des höheren Operationsrisikos etwas größere Durchmesser [42]. Eine Behandlung der Aortenaneurysmen mit endoluminalen Stentgrafts sollte bei Vorliegen eines MFS vermieden werden; die geschwächte Gefäßwand kann den radiär wirkenden Kräften der Metallbügel nicht langfristig stand-

halten, es kommt gehäuft zur Migration oder sogar Penetration der Stents durch die Aortenwand, die dann doch die offene Operation mit dem prothetischen Aortenersatz notwendig macht. Postoperativ sollten jährliche Schnittbilduntersuchungen (MRT, ggf. CT) durchgeführt werden, da die verbleibende native Aorta bei GAS potenziell immer Ausgangspunkt weiterer Aneurysmabildung sein kann.

### Ökonomische Bewertung

Formal darf bis heute die Diagnose des MFS auch rein klinisch gestellt werden [12]. Bei alleiniger Anwendung aktueller klinischer Kriterien wurden allerdings in der Studie von Sheikhzadeh et al. bei 300 Verdachtsfällen nur 147 von insgesamt 171 Patienten korrekt als MFS diagnostiziert, während 24 Patienten erst durch zusätzliche Sequenzierung des *FBNI*-Gens identifiziert wurden [10]. Die DNA-Sequenzierung erfordert die vollständige Analyse aller 65 Exons des *FBNI*-Gens. Gemäß dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sind hierfür 4602,65 € abzurechnen (65 x EBM-Ziffer 11322; Stand Q3/2014). Werden die Daten von Sheikhzadeh et al. [25] um diese Kosteninfor-

mationen erweitert, kann der formale zusätzliche Erkenntnisgewinn durch DNA-Sequenzierung monetär bewertet werden. Für 300 Patienten summieren sich die Kosten auf insgesamt 1.380.900 €. Der Informationsgewinn durch diese Maßnahme soll hier vereinfacht mit 24 zusätzlich identifizierten Patienten angegeben werden. Durch Division lassen sich nun die Kosten für den zusätzlichen Informationsgewinn durch DNA-Sequenzierung je Patient in Höhe von 57.538 € errechnen (Abb. 6).

Im Vergleich zu Behandlung von kardiovaskulären Komplikationen bei MFS sind die Kosten der Arzneimitteltherapie vergleichsweise günstig. So liegen die Jahrestherapiekosten für 50 mg Losartan pro Tag zwischen 87 € beim günstigsten Generikum und 337 € beim Originalpräparat (Stand Juni 2014). Die Kosten einer elektiven Operation eines TAA liegen bei 18.622 € (DRG F07A bewertet mit Bundesbasisfallwert; Stand 2014), wobei die Kosten einer Notoperation eines akuten TAD-A durch Komplikationen und verlängerte Verweildauer deutlich höher liegen können. Typisch nach Notoperation sind zudem aufwendige Folgebehandlungen, wie sie beispielsweise durch endovaskuläre Therapien entstehen (DRG F42Z: 29.949 €). Zuletzt sind aufgrund der heute weitgehend problemlos durchführbaren elektiven Aortenoperation geringere Aufwände im Bereich der informellen Pflege durch Familienangehörige und durch Arbeitsausfall zu erwarten. Aus gesellschaftlicher Perspektive zählen Pflegeleistungen durch Familienangehörige mit 5851 € und Kosten aufgrund von Arbeitsausfall mit 7478 € je Patient und Jahr zu den größten Kostentreibern [50].

Werden zur Beurteilung der Angemessenheit nur die reinen medizinischen Behandlungskosten betrachtet, erscheinen die Kosten des Informationsgewinns durch den zusätzlichen Einsatz der DNA-Sequenzierung im Vergleich zu dem vermutlich geringen Einsparpotenzial als hoch. Werden die Kosten jedoch unter Einbezug der Einsparungen im Bereich der indirekten medizinischen Kosten bewertet, so ist der Einsatz der DNA-Sequenzierung für begründete Verdachtsfälle auch unter ökonomischen Gesichtspunkten sinnvoll.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Y. von Kodolitsch MBA**  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf  
Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
kodolitsch@uke.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Prof. Dr. med. Y. von Kodolitsch, C.R. Blankart, M. Vogler, K. Kallenbach und P.N. Robinson erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Centers of Disease Control and Prevention (2007) WISQARS leading causes of death reports, 1999–2007. 20 leading causes of death, United States 2007, all races, both sexes. <http://webappcdc.gov/cgi-bin/broker.exe>. Zugegriffen: 3. Nov. 2012
- Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM (2013) Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation* 127:2031–2037
- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 283:897–903
- Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R et al (2004) Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 43:665–669
- Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL et al (2007) Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 81:454–466
- Kuhne K, Keyser B, Groene EF et al (2012) FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression. *Int J Cardiol* 168:953–959
- Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S et al (2013) Observational cohort study of ventricular arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBN1 mutations. *PLoS One* 8:e81281
- Sheikhzadeh S, Sondermann C, Rybczynski M et al (2013) Comprehensive analysis of dural ectasia in 150 patients with a causative FBN1 mutation. *Clin Genet* 86(3):238–245
- Fattori R, Nienaber CA, Descovich B et al (1999) Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet* 354:910–913
- Sheikhzadeh S, Kade C, Keyser B et al (2012) Analysis of phenotype and genotype information for the diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet* 82:240–247
- Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al (2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 355:788–798
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47:476–485
- Maccarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S et al (2014) Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 16(8):576–587
- Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V et al (2008) Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 9:283–302
- Gillis E, Van Laer L, Loeys BL (2013) Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. *Circulat Res* 113:327–340
- Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S et al (2013) Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 341:1233151
- Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A et al (2010) Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 363:355–364
- Phylactou LA, Tsiopoulos P, Kilpatrick MW (1998) Hammerhead ribozymes targeted to the FBN1 mRNA can discriminate a single base mismatch between ribozyme and target. *Biochem Biophys Res Commun* 249:804–810
- Yin H, Xue W, Chen S et al (2014) Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat Biotechnol* 32:551–553
- Zaradzki M, Arif R, Schwill S et al (2013) AP-1 decoy oligodeoxynucleotide inhibition of matrix metalloproteinase expression in vascular smooth muscle cells of fibrillin-1-deficient mgR/mgR-mice. *Thorac Cardiovasc Surg* 61:523
- Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J (2004) Einführung: Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung. In: Hurrelmann K, Altgeld T (Hrsg) *Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung*. H. Huber, Bern, S 13–24
- Faller H, Lang H (2010) Förderung und Erhaltung von Gesundheit: Prävention. In: *Medizinische Psychologie und Soziologie*. Springer, Heidelberg, S 311–337
- Coron F, Rousseau T, Jondeau G et al (2012) What do French patients and geneticists think about prenatal and preimplantation diagnoses in Marfan syndrome? *Prenat Diagn* 32:1318–1323
- Madelin R (2009) The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice\\_12000\\_patients/EURORDISCARE\\_FULLBOOK.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOK.pdf). Zugegriffen: 21. Sept. 2014
- Roll K (2012) The influence of regional health care structures on delay in diagnosis of rare diseases: the case of Marfan Syndrome. *Health Policy* 105:119–127
- Arslan-Kirchner M, von Kodolitsch Y, Schmidtke J (2008) Genetische Diagnostik beim Marfan-Syndrom und verwandten Erkrankungen: Bedeutung des klinischen Managements. *Dtsch Arztebl Int* 105:483–491
- von Kodolitsch Y, Baumgart D, Eggebrecht H et al (2003) Das akute Aortensyndrom. *Dtsch Arztebl* 100:A326–A333
- Sheikhzadeh S, Kusch ML, Rybczynski M et al (2012) A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome. *QJM* 105:527–535
- Radke RM, Baumgartner H (2014) Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart* 100(17):1382–1391

30. Mueller GC, Stark V, Steiner K, Weil J, von Kodolitsch Y, Mir TS (2012) The Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) – An easy executable risk score for suspected paediatric Marfan patients. *Acta Paediatr* 102(2):e84–89
31. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J et al (2009) Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation* 120:526–532
32. Hillebranda M, Millot N, Sheikhzadeh S et al (2014) Total serum transforming growth factor-beta 1 is elevated in the entire spectrum of genetic aortic syndromes. *Clin Cardiol*. doi:1002/clc.22320
33. Bartmann U (2007) Verhaltensmodifikation als Methode der Sozialen Arbeit: ein Leitfaden. DGVT, Tübingen
34. von Kodolitsch Y, Rybczynski M (2007) Marfan-Syndrom: Sport und Fitness. In: Marfan-Syndrom. Ein Ratgeber für Patienten, Angehörige und Betreuende. Steinkopff, Darmstadt
35. e. V. M-H (2006) Marfan-Syndrom: ein Ratgeber für Patienten, Angehörige und Betreuende. Steinkopff, Darmstadt
36. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE et al (2003) Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 33:407–411
37. Ng CM, Cheng A, Myers LA et al (2004) TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 114:1586–1592
38. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP et al (2007) Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nature Med* 13:204–210
39. Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al (2006) Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312:117–121
40. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC 3rd (2008) Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 358:2787–2795
41. Groenink M, den Hartog AW, Franken R et al (2013) Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 34(45):3491–3500
42. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al (2010) 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 121:e266–e369
43. Kallenbach K, Sundt TM, Marwick TH (2013) Aortic surgery for ascending aortic aneurysms under 5.0 cm in diameter in the presence of bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging* 6:1321–1326
44. von Kodolitsch Y, Robinson PN, Berger J (2014) When should surgery be performed in Marfan syndrome and other connective tissue disorders to protect against type A dissection? In: Bonser R, Haverich A, Mascaró J, Pagano D (Hrsg) *Controversies in Aortic Dissection and Aneurysmal Disease*. Springer, London
45. Bentall HH (1987) Operation for ascending aortic aneurysm and aortic regurgitation—pathological influence on survival. *Jpn J Surg* 17:425–430
46. Sarsam MAI, Yacoub M (1993) Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435–438
47. David TE, Feindel CM (1992) An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:617–621. (discussion 622)
48. Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N et al (2007) Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg* 83:5764–5768. (discussion 5785–790)
49. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJM, Roscitano A, Angeloni E, Sinatra R (2011) Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 97:955–958
50. Achelrod D, Blankart CR, Linder R, von Kodolitsch Y, Stargardt T (2014) The economic impact of Marfan syndrome: a non-experimental, retrospective, population-based matched cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 9:90