

Johannes Matthias Rinn

Dr.med.

Placenta Growth Factor: ein innovativer Risikoprädiktor der Leichtketten-Amyloidose

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: PD Dr. med. Arnt V. Kristen

Bei der Amyloidose handelt es sich um eine schwerwiegende, meist systemische Erkrankung, die durch die extrazelluläre Ablagerung von Amyloidfibrillen zur Einschränkung der Organfunktion führt. Die zugrundeliegende Erkrankung ist eine Plasmazellerkrankung mit Bildung monoklonaler Leichtketten, die sich als Amyloid ablagern. Die Prognose der AL-Amyloidose wird unter anderem von der Anzahl der betroffenen Organe und dem Schweregrad der Funktionseinschränkung des jeweiligen Organs bestimmt. Eine kardiale Beteiligung, die mehr als 50% der AL-Patienten betrifft, bestimmt in erster Linie das Überleben und ist mit einem medianen Überleben von weniger als sechs Monaten verbunden.

Zur Risikostratifizierung werden die kardialen Biomarker Troponin T und NT-proBNP eingesetzt, die eine Unterscheidung in drei Risikogruppen ermöglichen. Die Einstufung der intermediären Risikogruppe ist jedoch unbefriedigend.

PIGF, ein Wachstumsfaktor des Gefäßendothels, ist durch Stimulation von Angiogenese, Arteriogenese, Vaskulogenese, Bildung von Kollateralen und Steigerung der Erythropoese stark an der Beseitigung lokaler und auch systemischer Ischämie beteiligt. Eine prognostische Bedeutung von PIGF beim akuten Koronarsyndrom konnte bereits gezeigt werden. Diese Arbeit untersuchte an 125 Patienten erstmals die Bedeutung von PIGF als Marker zur Risikostratifizierung bei der AL-Amyloidose.

Der mittlere PIGF-Plasma-Spiegel lag bei  $35,2 \pm 3,8$  ng/l. Es bestand ein Zusammenhang zur Anzahl der betroffenen Organe sowie zur Nierenfunktion. Eine Assoziation mit dem Schweregrad anderer (insbesondere auch nicht der kardialen) Organbeteiligungen wurde nicht beobachtet. PIGF korrelierte

signifikant mit den kardialen Biomarkern hs-TnT und NT-proBNP. Zudem hatten Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit verstarben, signifikant höhere PIGF-Werte als die Überlebenden. Der Grenzwert, um mit größter Sensitivität (66,7%) und Spezifität (78,4%) Überlebende von Verstorbenen zu trennen, betrug 28,44 ng/l. Die Ergänzung des MAYO-Klassifizierungssystems um PIGF zeigte eine verbesserte Risikostratifizierung der intermediären Risikogruppe in Abhängigkeit von der Höhe der PIGF-Konzentration.

Diese Studie zeigt erstmals die klinische Bedeutung der einmaligen Messung der PIGF-Plasmakonzentration bei Patienten mit AL-Amyloidose. In Kombination mit hs-TnT und NT-proBNP erfolgt eine Aufspaltung der intermediären Risikogruppe in Patienten mit gutem und mit schlechtem Überleben. Eine Überprüfung an einem unabhängigen Kollektiv sowie die Bedeutung von PIGF zum Therapiemonitoring sind in zukünftigen Studien zu überprüfen.