

Zusammenfassung der Dissertation

Clemens Neubauer
Dr. med.

Optimierung der Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos mittels eines Schnelltests für genetische Polymorphismen (CVD-Strip Assay)

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian A. Gleißner

Kardiovaskuläre Erkrankungen und hierunter insbesondere die koronare Herzkrankheit stellen die häufigste Todesursache weltweit dar. Trotz signifikanter Fortschritte in Diagnostik und Therapie der KHK in den letzten Jahrzehnten zeigt sich ein Anstieg KHK-assoziiierter Todesfälle. Die koronare Herzerkrankung ist eine entzündliche Erkrankung der Arterienwand, zu deren Progression verschiedene Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie beitragen. In den letzten Jahrzehnten haben sich weitere Risikofaktoren, unter anderem eine genetische Prädisposition, hervorgetan. Trotzdem ist unter den etablierten Risikoscores zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos der PROCAM Risk Score der Einzige, der eine positive Familienanamnese in seine Risikoanalyse einbezieht. Es konnte bis heute kein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Berücksichtigung dieser neuartigen Risikofaktoren im klinischen Alltag etabliert werden.

In dieser Hypothesen-generierenden Studie wurde ein CVD Strip Assay für 15 genetische Polymorphismen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären und/oder thrombembolischen Risiko assoziiert sind, bezüglich des Potenzials zur Verbesserung der Risikostratifikation in einer KHK-Kohorte überprüft. Die Patientenkohorte bestand aus 51 männlichen Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und einer bereits diagnostizierten koronaren Herzkrankheit. Diese Kohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt. In die „stabile KHK“-Gruppe wurden Patienten ohne interventionsbedürftige Stenose sowie ohne stattgehabtes akutes Koronarsyndrom (ACS) eingeschlossen. In die „instabile KHK“-Gruppe wurden Patienten mit bekannter KHK und zwei oder mehr akuten Koronarsyndromen in den letzten 24 Monaten eingeschlossen. Diese beiden Gruppen zeigten sowohl hinsichtlich konventioneller Risikofaktoren, als auch in den etablierten kardiovaskulären Risikoscores wie ESC SCORE2 oder PROCAM Score keinen signifikanten Unterschied. Den Patienten wurde nach der Rekrutierung eine Blutprobe entnommen, welche dann mittels CVD Strip Assay analysiert und auf im Assay enthaltenen 15 genetischen Polymorphismen getestet wurde. Im Vergleich der Ergebnisse des Strip Assays zwischen den beiden Gruppen zeigte sich, dass bestimmte Polymorphismen (eNOS 894T und MTHFR 1298C) eine signifikant höhere Prävalenz in der „instabilen KHK“-Gruppe aufwiesen. Um zu zeigen, dass die konventionelle Risikostratifikation durch Informationen über das genetische Risikoprofil verbessert wird, wurde der eNOS 894T- und/ oder MTHFR 1298C-Mutationsstatus in die Risikostratifikation durch ESC SCORE2 und PROCAM Score eingebunden. Es zeigte sich sowohl ein signifikantes Net Reclassification Improvement als auch eine mittels logistischer Regression und konsekutiver ROC-Analyse ermittelte verbesserte Diskriminationsfähigkeit in Bezug auf die KHK-Gruppenzugehörigkeit innerhalb der Patientenkohorte. Die stufenweise Kombination von potentiell pathogenen Genpolymorphismen, mit statistischem Unterschied zwischen den beiden Gruppen, zu Paaren oder Triplets und die anschließende Einbindung des

Mutationsstatus in die Risikostratifikation, zeigte eine inkrementelle Steigerung des Net Reclassification Improvement im Vergleich zum ESC SCORE2 sowie eine verbesserte Diskriminationsfähigkeit in Bezug auf die KHK-Gruppenzugehörigkeit, verglichen mit den Modellen mit nur einem genetischen Polymorphismus. Limitationen der Studie sind hauptsächlich auf eine beschränkte Kohortengröße und den Mangel an prospektiven Daten zurückzuführen, weshalb diese Studie einen Hypothesen-generierenden Charakter aufweist. Zusammenfassend zeigt sich das Potential, mit Hilfe des CVD Strip Assays die Diskriminationsfähigkeit konventioneller Risikoscores bezüglich des Verlaufes der koronaren Herzerkrankung zu verbessern. Somit liefert diese Studie weitere Evidenz zugunsten des Nutzens genetischer Testung in der kardiovaskulären Risikostratifizierung.