

Jan Kölemen

Dr. med.

## **Über die Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes bei Patientinnen und Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Das Risiko für den plötzlichen Herztod (SCD) ist bei Patientinnen und Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM), der häufigsten monogenetisch vererbten Myokarderkrankung, im Vergleich zur Normalbevölkerung über alle Altersabschnitte hinweg erhöht. Die europäische (European Society of Cardiology, ESC) und die nordamerikanischen Fachgesellschaften (American Heart Association, AHA; American College of Cardiology, ACC; American Medical Society for Sports Medicine, AMSSM; Heart Rhythm Society, HRS; Pediatric & Congenital Electrophysiology Society, PACES; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, SCMR) haben jeweils Strategien und Modelle in ihre Leitlinien zum Management der HCM impliziert, um das Risiko für den SCD zu prognostizieren und Individuen mit dem höchstem Risiko durch eine primärprophylaktische ICD-Implantation vor diesem zu schützen.

Die ESC empfiehlt seit 2014 die Anwendung des HCM-Risk-SCD-Calculators (ESC-RSC), einem auf sieben in der klinischen Routine erhobenen Parametern basierendem Risikorechner, um die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines SCD einzuschätzen und eine mögliche primärprophylaktische ICD-Implantation zu bahnen. Die AHA/ACC- bzw. AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR-HCM-Leitlinien empfehlen seit 2020 zur Entscheidungshilfe einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei Erwachsenen ein auf ebenfalls sieben Risikofaktoren basierendes Punktesystem (AHA/ACC-RSC).

Ziele dieser Promotionsarbeit waren die ausführliche Charakterisierung einer vollständig genotypisierten deutschen HCM-Population, die Validierung der aktuellen Leitlinienempfehlungen zur SCD-Risikostratifizierung sowie die Integration genetischer Befunde in diese. Die vorgestellte Studienkohorte eines spezialisierten Kardiomyopathiezentrums ist die größte deutsche, genetisch getestete HCM-Population, anhand welcher der ESC-RSC validiert wurde und die erste in Deutschland durchgeführte Validierungsstudie des AHA/ACC-RSC.

Es wurden insgesamt 283 Patientinnen und Patienten mit einer primären HCM ohne stattgehabten SCD oder äquivalentem Ereignis in die Studie eingeschlossen und im Median über 5,77 (2,92; 8,85) Jahre nachbeobachtet. Alle Probandinnen und Probanden waren im Rahmen der klinischen Abklärung genetisch getestet und bei 138 (49 %) der Patientinnen und Patienten zeigte sich der Nachweis einer krankheitsverursachenden Genvariante. Insgesamt

erreichten 14 Probandinnen und Probanden den primären Studienendpunkt (SCD, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, adäquate ICD-Schockabgabe oder adäquates anti-tachykardes Pacing) innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erstevaluation (5-Jahresinzidenz 4,9 %). Das Risiko für den SCD oder ein äquivalentes Ereignis zeigte sich innerhalb der Gruppe mit krankheitsverursachendem Variantennachweis im Vergleich zur Gruppe ohne Nachweis einer Variante signifikant erhöht (Hazard ratio (HR) 3,36, 95 %-Konfidenzintervall (CI) 1,21–36,2;  $p = 0,0294$ ).

Die Validierung des ESC-RSC zeigte eine Fläche-unter-der-Kurve (AUC) von 0,735 (95 % CI 0,679–0,785;  $p < 0,0001$ ) und bei einem Schwellenwert des errechneten 5-Jahres-SCD-Risikos von  $\geq 6$  % eine Sensitivität von 28,6 % (95 % CI 8,4–58,1) und eine Spezifität von 83,3 % (95 % CI 78,3–87,5). Die number-needed-to-treat (NNT) lag bei 13 primärprophylaktischen ICD-Implantationen, um einen SCD zu verhindern. Der AHA/ACC-RSC zeigte im direkten Vergleich eine AUC von 0,704 (95 % CI 0,647–0,757;  $p = 0,003$ ). Bei Vorliegen von  $\geq 1$  SCD-Risikofaktor(en) betrug die Sensitivität des AHA/ACC-RSC 92,9 % (95 % CI 66,1–99,8) und die Spezifität 27,9 % (95 % CI 22,6–33,6). Die NNT lag vergleichsweise hoch bei 28.

Ergebnisse der genetischen Testung wurden mithilfe von bereits publizierten Daten zur Überlebenszeitanalyse des SCDs in Abhängigkeit des Vorliegens einer krankheitsverursachenden Variante (binärer Ansatz: krankheitsverursachende Variante = 1 vs. keine Variante = 0) dem prognostischem Index des ursprünglichen Cox-Regressions-Modells des ESC-RSC als weiteren Risikoprädiktor hinzugefügt. Dieser modifizierte Genotype-HCM Risk-SCD-Calculator (Genotype-RSC) zeigt in der externen Validierung durch die vorgestellte Patientenpopulation für die Vorhersage des 5-Jahres-SCD-Risikos eine AUC von 0,76 (95 % CI 0,706–0,809;  $p < 0,001$ ). Die Sensitivität stieg bei dem ESC-definierten Testtrennwert von 6 % auf 85,7 % (95 % CI 57,2–98,2) an, während die Spezifität nur geringfügig auf 69,1 % (95 % CI 63,3–74,6) absank. Die NNT lag mit 9 vergleichsweise am niedrigsten.

Die vorgestellten Studienergebnisse bestätigen die Anwendbarkeit der SCD-Risikoprädiktionsstrategien der aktuellen ESC- und AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR-HCM-Leitlinien in einer deutschen Kohorte und bieten Einblicke in die genetischen Hintergründe dieser. Während der ESC-RSC seine Stärken in der Spezifität hat und somit eine gezieltere ICD-Implantation fördert, wird durch den AHA/ACC-RSC die höchste Patientensicherheit vor dem SCD, unter Inkaufnahme vermeidbarer ICD-Implantationen, gewährleistet. Die Integration genetischer Testergebnisse zeigt eine gute Anwendbarkeit und bietet die Möglichkeit einer verbesserten SCD-Risikoprädiktion, insbesondere bei Individuen mit niedrigem bis mittlerem SCD-Risiko entsprechend des ESC-RSC. Trotz Fortschritte im Wissen um die SCD-Risikofaktoren erleiden einzelne HCM-Erkrankte weiterhin einen SCD, ohne vorher durch die vorgestellten Prädiktionsmodelle erkannt worden zu sein. Dies betont die Notwendigkeit der Fortführung der Forschung in diesem Bereich.