

Geneetiliselt määratud kardiovaskulaarse riski skoori kliiniline tähendus veel kaheldav

Südame- ja veresoonkonnahaigused (SVH) on üle maailma peamine surmapõhjus ning see teeb nende varase diagnoosimise ja ravi esmatähtsaks. Haiguste primaarse ennetuse eesmärkideks on riskirühma kuuluvate inimeste võimalikult varane tuvastamine ning haigestumise riski maandamine elustiili muutustega ja medikamentoosse ravi kaudu. Asümptomaatiliste inimeste haigestumise riski hindamiseks on välja töötatud mitmeid eri mudeleid ja hindamissüsteeme.

Ameerika kardioloogiakolleegium ja Ameerika südameassotsiatsioon soovivad alustada lipiidide sisaldust alandava raviga, kui 10 aasta absoluutne risk ateroskleroosiks SVHks on üle 7,5% (1). Riski hindamisel võetakse arvesse vanust, süstoolset vererõhku, kolesterooli sisaldust, suitsetamist, diabeedi ja hüpertooniatõve ravi ning perekonna anamneesi. Südame- ja veresoonkonnahaigused on 40–50% ulatuses päritavad ning noores eas diagnoositud koronaartõbi suurendab järeltulijatel haigestumise riski 2 korda (3). Paraku esineb haigestumisi ka väikse riskiga patsientide hulgas ning see muudab uute ja tõhusamate riskiskooride väljatöötamise atraktiivseks. Sel juhul oleks võimalik vähendada üle- ja alaravimist (1, 2).

Viimase kümne aasta jooksul on tehtud suuri edusamme koronaartõvega seotud geenivariantide ja ühe nukleotiidi polümorfismide (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) tuvastamisel. Olgugi et enamiku üksikute geenivariantide panus haigestumise riski on vähene, võivad need kombineerituna polügeensetes riskiskoorides parandada SVHsse haigestumise riski hindamist (1).

Aastatel 2006 kuni 2010 tehti Ühendkuningriigis uuring, mille eesmärk oli võrrelda seni kasutatud hindamissüsteemi QRISK3 ja polügeense riskiskoori efektiivsust südameelihase infarkti, stenokardia, mittehemorraagilise insuldi ja transitoorse isheemilise ataki esinemise riski hindamisel. Selleks kaasati 15 947 patsienti teadaoleva SVHga ja neile vastavad kontrollisikud, et optimeerida polügeense riskiskoori ennustusvõimet. Polügeense riskiskoori, olemasolevate riskiskooride ja nende kahe kombinatsiooni ennustatavuse hindamiseks kasutati eraldi kohorti 352 660 inimesega. Kohordis esines 8 aastat kestnud jälgimisperioodi jooksul 6272 koronaartõve juhtu. Selgus, et lisades polügeense riskiskoori tulemuse QRISK3 tulemusele, muutus risk 79,5% patsientide jaoks alla 1% võrra ja 1,1% patsientide jaoks üle 5% võrra. Võttes ravi alustamise piiriks 7,5% SVHsse haigestumise riski, klassifitseeriti 6272 juhust 526 (8,4%) korrektselt kõrgemasse riskiklassi ja 250 (4,0%) klassifitseeriti ekslikult madalamasse klassi. Seega, selles analüüsis geneetilise info lisamine tavapärastele hindamissüsteemidele oli seotud üksnes haigestumise ennustusvõime väheses paranemisega. Inimeste hulk, kelle riskikategooria geneetilise info kaasamise tõttu suurenes ja kellele seetõttu teistsugune ravi määrati, oli väike (1).

Geneetilise info kaasamise efektiivsust hinnati ka retrospektiivsetes kohortuuringutes, kus koguti materjali ajavahemiku 1996 kuni 2015 kohta. Uuringus ARIC (*Atherosclerosis Risk on Communities*) osales 4847 ja uuringus MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) 2390 inimest vanuses 45 kuni 79 aastat. Hinnati koronaar-

tõve, südameseiskuse ja revaskulariseerivate protseduuride esinemise ennustusvõimet. ARIC-uuringus oli 15 aasta jooksul 696 (14,4%) haigestumisuhtu, millest 448 ehk 64% leidis aset meestel. 39,2% patsientidest olid väikse ja 60,8% suure riskiga isikud. SVHde esinemissagedus oli neil vastavalt 4,4% ja 16,7%. Geneetilist materjali arvesse võttes oli väikse riskiga rühmas 42,4% ja suure riskiga rühmas 57,8% uuritavatest, haigestumiste risk vastavalt 4,4% ja 17,3%.

Uuringus MESA anti 14 aasta jooksul teada 227 (9,5%) haigusjuhtu, millest 139 (61%) oli meestel. 54,7% patsientidest olid väikse ja 45,3% suure riskiga isikud, SVHde esinemissagedus oli neil vastavalt 3,4% ja 13,4%. Geneetilist materjali arvesse võttes oli väikse riskiga rühmas 59,2% ja suure riskiga rühmas 40,8% uuritavatest, haigestumiste risk vastavalt 3,8% ja 14,0%.

Seega, polügeense riskiskoori kasutamine kummaski uuringu riskikategooria määramise täpsust oluliselt ei muutnud. ARIC-uuringus reklassifitseeriti 4,4% ja MESAs 6,9% inimestest, kuid riskikategooria muutmine oli enamasti ekslik (80,0% juhtudest ARIC-uuringus ja 78,6% juhtudest MESAs), lähtudes jälgimisperioodi jooksul esinenud ägedatest haigestumistest (2).

On ka leitud, et geneetilise tausta teadmine ei pruugi inimeste jaoks olla piisav motivaator elustiili muudatuseks ning võib olla seotud liigse ärevuse tekkega.

Probleemiks on ka väikese riskiga rühmas (10 aasta absoluutne risk ateroskleroosiks SVHks on alla 7,5%) olevate isikute ägedad haigestumised, sest nad ei ole tavaliselt medikamentoosel ravil. See tähendab, et äärmiselt tähtsal kohal on rahvastikupõhised

füüsilise aktiivsuse suurendamisele, toitumise parandamisele ja suitsetamise vähendamisele suunatud strateegiad (1).

Geneetilise info kaasamine südame- ja veresoonkonnahaigustesse haigestumise riski hindamisel on seotud statistiliselt olulise, kuid siiski riski hindamise tagasihoidliku paranemisega ning sedagi üksnes väikese inimrühma puhul.

Vajalikud on edasised uuringud enne kliinilist kasutuselevõttu. Ameerika kardioloogiakollegiumi ja Ameerika südameassotsiatsiooni soovitude kohaselt on koronaartõve ennetuses esmatähtsad kogu rahvastikule suunatud tervislikku eluviisi edendavad programmid ning vajaduse korral riskitegurite maandamine medikamentoosse ravi abil.

KIRJANDUS

1. Elliott J, Bodinier B, Bond T, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score – enhanced prediction model vs. a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA* 2020;323:636–45.
2. Mosley J, Gupta D, Tan J, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA* 2020;323:627–35.
3. Sadiya K, Richard C, Philip G. Do polygenic risk scores improve patient selection for prevention of coronary artery disease? *JAMA* 2020;323:614–5.

Refereerinud Reile Juhanson

Kommentaari

POLÜGEENNE RISKISKOOR ENNUSTAB SÜDAME ISHEEMIA TÕVE RISKI OLULISELT VAREM KUI TRADITSIOONILISED RISKITEGURID

Südame- ja veresoonkonnahaiguste (SVH) tekkeriski võimalikult varajane ja täpne hindamine on ennetava ravi määramise nurgakivi. Ravijuhendites soovitatud ja kasutusel olevates riskiskoorides ei ole seni võetud arvesse pärilikkust, kuigi selle osakaal on arvestatav. Seega on väga oluline uurida, kas polügeenne riskiskoor (PRS) parandab südame isheemiatõve riski ennustamist võrreldes traditsiooniliste ravijuhendites soovitatud riskimääramise vahenditega.

Äsja ilmusid ajakirjas *Journal of the American Medical Association (JAMA)* kaks artiklit: Elliott ja kaasautorid avaldasid Briti biopanga baasil tehtud uuringu ning Mosley ja kaasautorid USA kahe kohordi põhjal tehtud uuringu tulemused (vt eelnev artikkel). Nendes uuringutes oli geneetilise info lisamine tavapärastele hindamissüsteemidele seotud üksnes haigestumise ennustusvõime vähesel paranemisega. Need artiklid on põhjustanud meditsiinimaailmas ulatusliku arutelu.

Neile artiklitele on konstruktiivselt oponeeritud. Ühelt poolt arvatakse, et PRSi abil riski täpsustamisel ka vähesel määral on kliiniline tähendus. Teisalt peetakse peamiseks probleemiks, et uuriti eakate vanuserühmi. USA uuringus oli kahe

rühma keskmiseks vanuseks vastavalt 61,8 ja 62,9 aastat ning Suurbritannias 55,9 aastat. Kõige olulisem on PRSi roll SVH-riski määramisel alla 40aastasetel isikutel. Üle 40 aasta vanustel täpsustab PRS SVH-riski vähem, kuna need inimesed on juba ateroskleroosi trajektoiril jõudnud suhteliselt kaugele.

PRSi peamine eelis on, et ta ennustab riski oluliselt varem kui traditsioonilised riskitegurid

PRS võimaldab määrata riski oluliselt varem, kui seda traditsiooniliste riskiteguritega on võimalik teha. PRSi saab kindlaks teha pärast sündi ja see püsib stabiilsena kogu elu vältel. Kuna ateroskleroos algab juba varajases eas, võimaldab suure PRSi teadmine rakendada preventiivseid tegevusi noores eas ja isegi lastel. Võimalikeks sekkumisteks on tervisliku elustiili kõrval raskeimatel juhtudel ka medikamentoosne mõjustamine.

Helsingi Ülikooli teadlaste värsked uurimistööd näitavad, et PRSi riski täpsustav mõju on suurim südame isheemiatõve, kodade virvendusarütmia ja eesnäärmevähi korral. Vastav artikkel on lähiajal avaldamisel ühes maailma tippajakirjas. Eestis toimuva südame-vere-

soonkonnahaiguste täppisennetuse kliinilise juhtprojekti esialgsed tulemused näitavad, et suure PRSiga Eesti keskealistel inimestel on geenirisk võrreldav suure kolesteroolisalduse ja vererõhuga SVH koondriski kujunemisel. Seda ignoreerides teeksime suure vea. PRS võiks juba lähitulevikus toimida täiendava biomarkerina SVH-riski hindamisel.

Helsingi Ülikooli teadlaste korraldatava uuringu „GeneRISK“ tulemused näitavad, et geneetilise tausta teadmine lisab motivatsiooni elustiili muudatuseks (1). Ka Eestis toimuva SVH personaalprevenstiooni kliinilise projekti esialgsed tulemused näitavad seda. Samas on ülioluline, et PRSi määramisega peab kaasnema nõustamine SVH-riski ja elustiilimuutuste suhtes, et mitte tekitada liigset ärevust.

Noortel infarktihaigetel esineb sageli suur PRS

Ühendkuningriigi biopanga andmetel on neil 5%-l, kelle PRS on kõige suurem, südame isheemiatõve risk ligikaudu 3 korda suurem (2). See on lähedane perekondliku hüperkolesteroleemia haigete südame isheemiatõve riskile. PRSi teades on võimalik elustiili ja keskkonnategurite mõjustamisega riski oluliselt (50% ja isegi rohkem) vähendada.

Mõtlemapanev on asjaolu, et paljudel noores eas (alla 40 eluaasta) müokardiinfarkti põdenud patsientidel ei leita olulisi traditsioonilisi

riskitegureid. Briti biopanga noorte infarktihaigete hiljutises uuringus leiti, et 1,7%-l neist esines perekondliku hüperkolesteroleemia mutatsioon ja koguni 17%-l ülisuur südame isheemiatõve PRS (3). Seega on PRSi kaasamine preventsooni-programmidesse suure tähenduse ja potentsiaaliga.

Mitmetes uuringutes on leitud, et südame isheemiatõve PRS aitab leida igale isikule optimaalse vanuse koronaararterite kaltsiumiskoori määramiseks (4). Leidis kinnitust, et ka ilma subkliinilise ateroskleroosi tunnusteta isikutel ennustab PRS üldsuremust (5).

PRSil on oluline roll ka raviotsuste tegemisel

Üheks PRSi oluliseks rakendus-alaks on statiinravi näidustuse määramine SVH esmases ennetuses. Uuringud on näidanud, et suure PRSiga isikud saavad statiinravist oluliselt suurema nii suhtelise kui ka absoluutse kliinilise kasu SVH tüsistuste ennetuses (6, 7). Seega võimaldab PRSi määramine teha SVH medikamentoosset personaal-preventsooni. Ka statiiniuuringud südame isheemiatõve sekundaarses preventsoonis on näidanud oluliselt suuremat kasu suure PRSiga patsientidel.

Väga värsked publikatsioonid tõestavad veenvalt, et ka uued ülitõ-

husad bioloogilised düslipideemia ravimid PCSK9 inhibiitorid on oluliselt toimivamad suure PRSiga patsientidel. Sarnane tulemus on leitud nii evolokumabi (8) kui ka alirocumabi (9) kohta.

Tõenduspõhine täppismeditsiin määrab PRSi koha kliinilises kasutuses

Tänapäeva meditsiin on tõenduspõhine täppismeditsiin. On selge, et enne PRSi kliinilist kasutuselevõttu on vajalikud edasised uuringud. Kõige tugevama tõenduspõhisusega on juhuslikustatud kliinilised uuringud. Eestis toimub personaalmeditsiini kliiniline uuring südame-veresoonkonnahaiguste täppisennetuses. Oleme juhuslikustanud 500 keskealist suure PRSiga isikut sekkumisrühma ja niisama palju kontrollrühma. Selle uurin-guga oleme maailma meditsiini eesliinil.

Ootame Eesti uuringu tulemusi järgmise aasta kevadel. Ainult selliste uuringute tulemused näitavad ära PRSi kasutatavuse ja väärtuse südame-veresoonkonnahaiguste riski määramisel ning riskiteguritesse sekkumisel. Positiivsete tulemuste korral leiab PRSi määramine soovitusel rahvusvahelistes ravijuhendites ja laialdase juurutamise igapäevasesse kliinilisse tegevusse.

KIRJANDUS

1. Widen E, Surakka I, Mars N, et al. Returning cardiovascular disease risk prediction back to individuals motivates beneficial lifestyle changes: preliminary results from the GeneRISK-study. Abstract no C01.2. European Society of Human Genetics Conference; June 2018; Milan, Italy.
2. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
3. Thériault S, Lali R, Chong M, Velianou JL, Natarajan MK, Paré G. Polygenic contribution in individuals with early-onset coronary artery disease. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001849.
4. Severance LM, Contijoch FJ, Carter H, et al. Using a genetic risk score to calculate the optimal age for an individual to undergo coronary artery calcium screening. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019;13:203–10.
5. Levin MG, Kember RL, Judy R, et al. Genomic risk stratification predicts all-cause mortality after cardiac catheterization. *Circ Genom Precis Med* 2018 Nov;11:e002352.
6. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy. *Lancet* 2015;385:2264–71.
7. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091–101.
8. Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, Gurmu Y et al. Predicting benefit from evolocumab therapy in patients with atherosclerotic disease using a genetic risk score: results from the FOURIER trial. *Circulation* 2020;141:616–23.
9. Damask A, Steg PG, Schwartz GG, et al. Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation* 2020;141:624–36.



Margus Viigimaa – Põhja-Eesti Regionaalhaigla südamekeskus