



Risikostratifizierung bei hypertropher Kardiomyopathie – Phänotyp und Genotyp

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

ist mit einer Prävalenz von 1 in 500 die häufigste monogene Herzerkrankung und die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Leistungssportlern. Ein Update zum aktuellen Stand bei Diagnostik und Therapie der HCM.

Die HCM wird hauptsächlich durch Mutationen in Genen, welche für Proteine des Sarkomers kodieren, verursacht und autosomal dominant vererbt. Es sind > 1.400 Mutationen in den acht Hauptgenen (von insgesamt 25 verursachenden Genen) bekannt, und in ca. 50–60% der Indexpatienten wird eine Mutation gefunden. Die Penetranz zeigt eine typische Altersabhängigkeit mit Erstmanifestation in der Pubertät. Die klinische Ausprägung – auch innerhalb einer Familie – kann jedoch sehr unterschiedlich sein. Das Vorkommen einer HCM im Rahmen von Speichererkrankungen, Mitochondriopathien, neuromuskulären und infiltrativen Erkrankungen wird den syndromalen, genetisch bedingten Formen einer HCM im Sinne einer Multisystemerkrankung zugeordnet.

Klinisch und echokardiografisch wird zwischen nicht obstruktiven und obstruktiven Formen (septal, konzentrisch, apikal) unterschieden. Der Krankheitsverlauf ist charakterisiert durch zunehmende linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische und systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, fibrotischen Umbau des Myokards mit myofibrillärem Disarray, Arrhythmien sowie ein hohes Risiko für plötzlichen Herztod.

Rückgang der Mortalität bei HCM von 6 auf 0,5 Prozent

Zahlreiche klinische Studien und die Grundlagenforschung haben in den letzten Jahren wesentlich zum Verständnis der Erkrankung beigetragen. Die jährliche Mortalität der HCM konnte durch verbesserte Diagnostik (Kasten 1) und optimierte Patientenversorgung von 6 auf nun 0,5% gesenkt werden. Verantwortlich für diese dramatische Reduktion ist zum einen die klinische Untersuchung von Leistungssportlern, die in den letzten Jahren von den nordamerikanischen und europäischen Leitlinien empfohlen wird (ESC-Leitlinien: plus EKG, Echokardiografie bei Auffälligkeiten). Zum anderen haben die frühzeitige Identifizierung betroffener Patienten und die ICD-Implantation die Mortalität der HCM durch den plötzlichen Herztod deutlich senken können.

Neben der myokardialen Hypertrophie und dem abnormen Kalzi-

um-Haushalt in den Kardiomyozyten ist die myokardiale Fibrose bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien ursächlich. Die myokardiale Fibrose kann durch das Kardio-MRT im Late Gadolinium Enhancement (LGE) dargestellt werden. Große Studien an Erwachsenen sowie Studien mit geringerer Fallzahl an Kindern konnten eine eindeutige Korrelation des fibrotischen Myokardanteils mit der Entstehung maligner Arrhythmien aufzeigen.

Die Durchführung einer humangenetischen Untersuchung bei einem hierfür akkreditierten Labor gehört mittlerweile zur Routineuntersuchung

der HCM (Klasse-1-Indikation in den Leitlinien) und wird von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Damit können auch Patienten diagnostiziert werden, bei denen noch kein ausgeprägtes Krankheitsbild vorliegt. Die Betroffenen können so frühzeitig beraten und behandelt werden. Außerdem tragen Patienten, die an mehr als einer HCM-Mutation oder an einer Troponin-T-Mutation leiden, ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod. Daher hat der genetische Nachweis nicht nur diagnostische, sondern auch prognostische und therapeutische Konsequenzen. Für erwachsene Verwandte 1. Grades eines nachgewiesenen Mutationsträgers besteht nach den ESC-Leitlinien und gemäß dem DGK/DGPK-Positionspapier für genetische Erkrankungen eine Grad-I-Empfehlung zur Durchführung einer genetischen Testung; für Kinder ab 10 Jahren sollte nach Beratung der Familie eine prädiktive genetische Untersuchung erwogen werden (Grad-IIa-Empfehlung).

Verbessertes Überleben mit hoch dosierten Betarezeptorblockern

Der plötzliche Herztod bei HCM wird durch maligne ventrikuläre Arrhythmien verursacht und tritt bei den Patienten vor allem im Jugend- und jungen Erwachsenenalter auf. Die medikamentöse Therapie ist hinsichtlich der Verhinde-



Dr. Cordula Wolf, Herzzentrum München © Wolf

» KASTEN 1

Diagnostik bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie

- Ausführliche Eigenanamnese, Familienanamnese und körperliche Untersuchung
- Transthorakale Echokardiografie
- EKG und Langzeit-EKG
- Belastungs-EKG
- Kardio-MRT mit Kontrast*
- Genetische Abklärung*

* bei Kindern und Jugendlichen basierend auf individueller Entscheidung

» KASTEN 2

Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod

- Massive linksventrikuläre Hypertrophie (> 30 mm bei Erwachsenen oder Z-Score > 6 bei Kindern)* **
- Familienanamnese des plötzlichen Herztodes < 40. Lebensjahr*
- Synkope unbekannter Ursache*
- Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien*
- Nicht ausreichender Blutdruckanstieg bei Belastung (< 20 mmHg)*
- Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion**
- Vergrößerter linker Vorhof**

* Risikofaktoren der AHA/ACC/ESC-Leitlinien und in Studien an Kindern
** Risikofaktoren des ESC-Risk-Calculators

rung des plötzlichen Herztods als Endpunkt nicht durch prospektive randomisierte Langzeitstudien belegt. Bei Patienten mit linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion konnte in Kohortenstudien bei Kindern und Jugendlichen ein verbessertes Überleben durch die Behandlung mit hohen Dosen eines lipophilen Betarezeptorblockers (Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol) gezeigt werden. Als therapeutische Maßnahmen sind somit die Vermeidung von Leistungssport, die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD), sowie die medikamentöse oder invasive Reduktion eines erhöhten linksventrikulären Ausflusstraktgradienten (> 50 mmHg in Ruhe oder mit Provokation) von prominenter Bedeutung.

Bei malignen Arrhythmien: Risikostratifizierung für ICD

Da die ICD-Implantation jedoch mit Komplikationen einhergehen kann (lokale Infektionen, Sondenrevisionen, inadäquate Elektroschocks bis zu z. T. tödlichen Mehrfachschocks), ist eine optimierte Risikostratifizierung zur Identifizierung der Patienten mit hohem Risiko für maligne Arrhythmien unabdingbar. In den nordamerikanischen und europäischen Leitlinien gelten die in Kasten 2 dargestellten Faktoren als Risiko für den plötzlichen Herztod bei HCM.

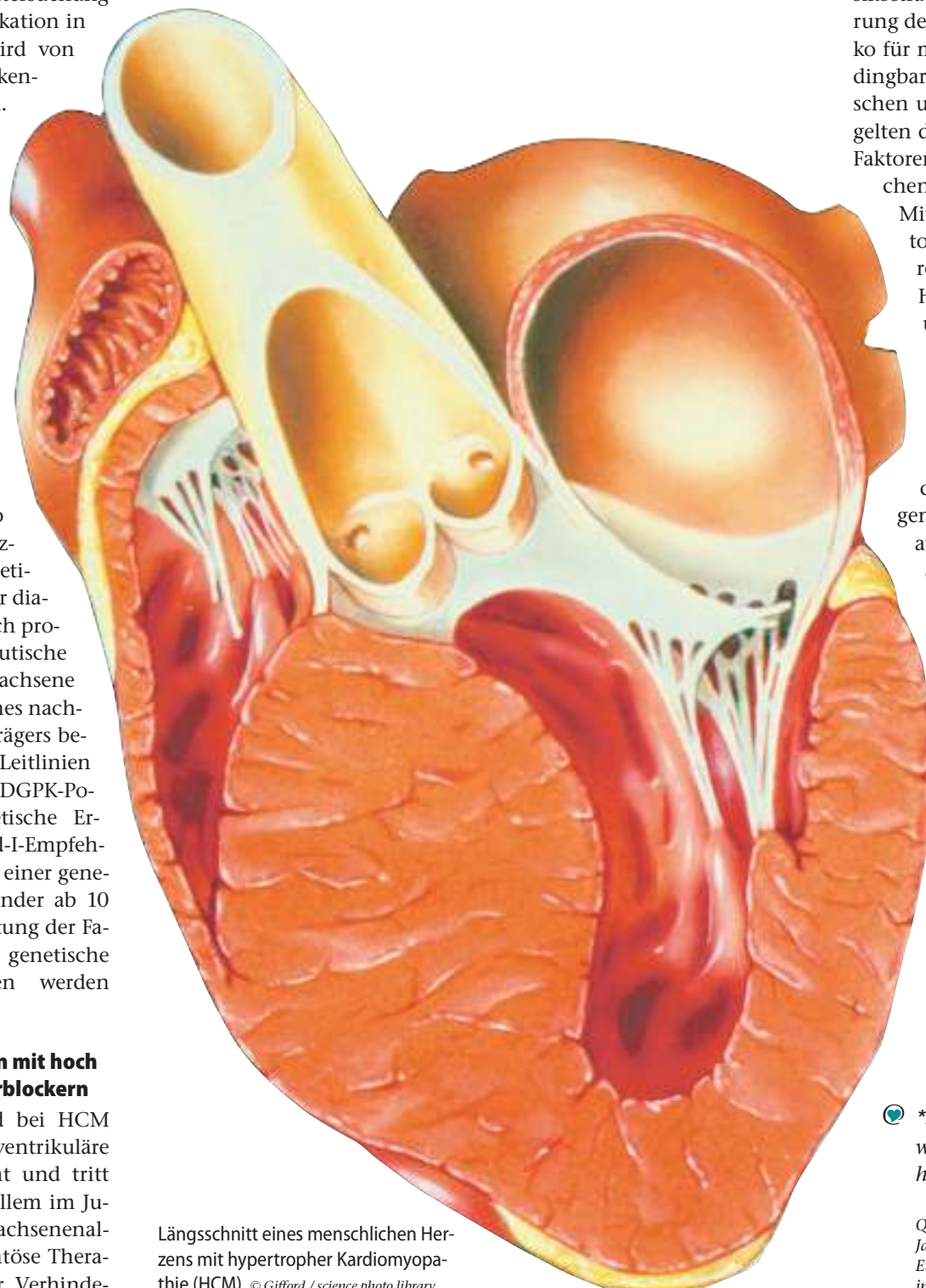
Mithilfe des ESC-Risk-Calculators* kann damit das 5-Jahresrisiko für plötzlichen Herztod errechnet werden und es lässt sich eine Empfehlung zur Implantation eines ICD abgegeben. Der ESC Risk Calculator ist nicht für Kinder < 16 Jahren validiert, jedoch wurden in mehreren Studien die genannten Risikofaktoren auch bei Kindern mit HCM aufgezeigt.

» Dr. med. Cordula M. Wolf, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, TU München, Lazarettstraße 40, 80636 München
wolf@dhm.mhn.de

Redaktionell verantwortlich:
Prof. Dr. med. Angelika Lindinger, Homburg,
Angelika.Lindinger@uni-klinikum-saarland.de

*ESC-Risk-Calculator:
www.doc2do.com/hcm/webHCM.html

Quelle: Vortrag im Rahmen der Jahrestagung der Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) in Lyon, 29.3.–1.4.2017



Längsschnitt eines menschlichen Herzens mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM). © Gifford / science photo library