

Kardiologie 2016 · 10:24–27
 DOI 10.1007/s12181-016-0044-x
 Online publiziert: 12. Februar 2016
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
 - Herz- und Kreislaufrorschung e.V.
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg
 - all rights reserved 2016



N. Frey¹ · B. Pieske² · D. Steven³ · C. Tillmanns⁴ · S. Baldus⁵

¹ Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

² Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

³ Klinik III für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Schwerpunkt Elektrophysiologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

⁴ Diagnostikum Berlin, FA für Innere Medizin/Kardiologie Berlin, Berlin, Deutschland

⁵ Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Kommentar zu den 2014 ESC-Guidelines zur Diagnostik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie

Im August 2014 wurden die ESC-Guidelines zur Diagnostik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) beim Jahreskongress der europäischen Gesellschaft für Kardiologie erstmals vorgestellt und zeitgleich publiziert [1]. Mittlerweile liegt erstmals zu diesem Thema auch eine genaue deutsche Übersetzung der Pocketversion vor und ist ebenfalls als Pocket-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erhältlich.

Dieser Kommentar soll dazu dienen, zum einen einige aktuelle und für die Praxis relevante Aspekte dieser Leitlinie herauszuheben, zum anderen aber auch einige Punkte zu diskutieren, wo Besonderheiten in der Versorgung von Patienten mit HCM in Deutschland vorliegen.

Größere Bedeutung der genetischen Diagnostik

Die Definition der hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM), nämlich eine Myokardhypertrophie mit einer Wanddicke von 15 mm oder mehr in mindestens einem Myokardsegment in Abwesenheit vermehrter Vor- oder Nachlast, trifft zunächst keine Annahme über die Ätiologie. Es ist allerdings davon auszugehen,

dass die HCM in aller Regel eine genetische Erkrankung ist, die in > 60 % autosomal-dominant vererbt wird [2]. Die raschen Fortschritte in der Sequenzierungstechnologie der letzten Jahre erlauben heute eine vergleichsweise kostengünstige genetische Untersuchung des Indexpatienten und seiner Angehörigen. Entsprechend kommt der genetischen Diagnostik in den neuen Leitlinien eine wachsende Bedeutung zu: Diese wird jetzt sowohl zur Diagnosesicherung einer HCM bei klinisch „grenzwertigen“ Befunden empfohlen als auch dann, wenn die Identifizierung einer kausalen Mutation ein „Kaskadenscreening“ der Familie erlaubt. Dieses bedeutet, dass die Erkrankung bei Angehörigen 1. Grades (bei fehlendem Nachweis der Mutation) ausgeschlossen werden kann, wodurch zum Beispiel jahre- oder jahrzehntelange klinische Überwachungen entfallen können. Umgekehrt sollten klinisch noch inapparente Angehörige mit Nachweis einer kausalen Mutation engmaschiger überwacht und ggf. entsprechend therapiert werden. Problematisch bleibt weiterhin der Nachweis von Mutationen unklarer krankheitsauslösender Bedeutung. Viele HCM-Mutationen kommen weltweit nur in einer einzigen Familie vor (sog. „private mutations“), bei anderen Betroffenen

lassen sich gleich mehrere potenzielle „Mutationen“ z. B. in sarkomerischen Genen nachweisen [3]. Entsprechend verbleibt eine Gruppe von Patienten, bei denen selbst nach einer genetischen Diagnostik eine kausale Mutation nicht sicher bestimmbar ist. Hier besteht die Hoffnung, dass künftig durch Kenntnis von immer mehr „HCM-Genomen“ und verfeinerte bioinformatische Methoden eine Krankheitsassoziation immer besser nachweisbar sein wird.

Ein weiterer neu betonter Aspekt der Diagnostik ist das Erkennen von „red flags“, d. h. die Erfassung von klinischen Symptomen oder Befunden, die bereits eine spezifische Ursache der HCM nahelegen. Beispielhaft seien genannt eine periphere Neuropathie (M. Fabry? Amyloidose?), eine begleitende Muskelschwäche (Friedreich-Ataxie? Mitochondriale Erkrankungen?) oder kutane Lentiginen (LEOPARD-Syndrom?). Eine sorgfältige klinische Evaluation ist damit auch im Zeitalter der Genetik nicht etwa obsolet, sondern kann diese sogar steuern und eine rasche (und kostengünstige) gezielte Diagnosestellung ermöglichen.

Bildgebung

Erstmals werden auch präzise Empfehlungen zur Bildgebung bei HCM abge-

Prof. Dr. Stephan Baldus für die Kommission für Klinische Kardiologie

geben. Die Echokardiographie behält ihre überragende Rolle, unter Betonung funktioneller Untersuchungen zur Demaskierung eines evtl. latenten Ausflusstrakt-Gradienten mittels Valsalva-Manöver und/oder einer dynamischen Stress-Echokardiographie. Auch zur Evaluation einer möglichen diastolischen Funktionsstörung (LA-Größe, Mitralflussprofil, Gewebedoppler). Neu ist auch die Empfehlung einer kardialen MRT, zumindest bei schlechten Schallbedingungen (Empfehlungsgrad I B), aber auch zur Detektion einer Myokardfibrose bzw. der echokardiographisch häufig schwer zu erkennenden apikalen HCM (Empfehlungsgrade IIa B/C). Trotz erster wissenschaftlicher Hinweise für eine prognostische Rolle der Detektion von „late enhancement“ mittels Kardio-MRT [4] geht dieses aber noch nicht in die Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod ein (s. u.).

Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie symptomatischer (!) HCM-Patienten stehen β -Blocker und Ca-Antagonisten vom Verapamil-Typ, insbesondere bei der obstruktiven Form, im Vordergrund (Empfehlungsgrad I B). Die Gabe des negativ-inotrop wirksamen Klasse-I-Antiarrhythmikums Disopyramid (ebenfalls Empfehlungsgrad I B) spielt dagegen, anders als in den angelsächsischen Ländern, in Deutschland keine Rolle. Bei der nicht-obstruktiven symptomatischen (!) HCM (HNCM) werden ebenfalls β -Blocker und Kalziumantagonisten empfohlen, allerdings mit schwächerem Empfehlungsgrad (IIa C). Eine neue Studie (publiziert nach Erscheinen der Guidelines) bei asymptomatischen HCM-Patienten zeigte, dass Losartan nicht wie erhofft einen günstigen Effekt auf die Progression der Myokardhypertrophie bei HNCM besitzt [5]. Bemerkenswerterweise ist es aber diesen Autoren gelungen, erfolgreich eine randomisierte Studie bei der „schwierigen“ Indikation HCM durchzuführen, was für künftige Therapieansätze optimistisch stimmt (s. u.). Durchaus kritisch zu sehen ist aus unserer Sicht die Erwähnung von Nitraten (wenn auch nur

Kardiologie 2016 · 10:24–27 DOI 10.1007/s12181-016-0044-x
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2016

N. Frey · B. Pieske · D. Steven · C. Tillmanns · S. Baldus

Kommentar zu den 2014 ESC-Guidelines zur Diagnostik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie

Zusammenfassung

Ende 2014 wurden erstmals von der Europäischen Fachgesellschaft (ESC) Leitlinien zur Diagnose und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) publiziert. Die jüngst ebenfalls publizierte deutsche Version ist eine genaue Übersetzung der europäischen „Pocket“-Leitlinie. Mit dem vorliegenden Kommentar möchten wir auf wichtige Neuerungen aufmerksam machen, wie die Stärkung der Rolle der genetischen Diagnostik der HCM im klinischen Alltag, die detaillierte Diskussion der Bildgebung sowie

insbesondere den neuen Algorithmus zur Risikostratifizierung für einen plötzlichen Herztod. Abschließend wird ein Ausblick auf künftig zu erwartende Entwicklungen und Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der HCM gegeben.

Schlüsselwörter

Leitlinien · Hypertrophische Kardiomyopathie · Genetische Diagnostik · Plötzlicher Herztod · Therapie

Comment on the 2014 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy

Abstract

In 2014, the European Society of Cardiology (ESC) published new guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Recently, a German translation of these pocket guidelines became available. This commentary aims to introduce some of the highlights, such as an increasing role of genetic diagnostics for HCM in clinical practise, a detailed discussion of imaging, and, in particular, a new algorithm for the

risk stratification of sudden cardiac death. Finally, we provide an outlook on future developments and potential improvements in diagnostic and therapy of hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords

Guidelines · Hypertrophic cardiomyopathy · Genetic diagnostics · Sudden cardiac death · Therapy

Empfehlungsgrad IIb C) zur Behandlung von Angina-pectoris-Symptomen bei nicht-obstruktiver HCM (HOCM). Zum einen liegen hierfür keine Daten vor, zum anderen ist die Grenze zwischen HNCM und HOCM nicht immer scharf zu ziehen und zum Beispiel abhängig vom Grad der Hydrierung. Bei HOCM sind Nitrate weiterhin kontraindiziert.

Septumreduktionstherapie bei HOCM

Sehr präzise gehen die neuen Leitlinien auch auf die Indikationsstellung zur „Septumreduktionstherapie“ bei obstruktiver HCM ein, sei es mittels perkutaner Alkoholablation (TASH[PTSMA]) oder chirurgischer Myektomie. Großen Wert wird auf das genaue Herausar-

beiten des Mechanismus der Obstruktion gelegt (dynamische Obstruktion vs. Aortenklappenstenose oder subvalvuläre Membranen etc.) sowie auf die Frage, ob die Symptome des Patienten auch anderweitig bedingt sein könnten (z. B. Vorhofflimmern, begleitende KHK etc.). Sind diese Fragen geklärt, wird bei Patienten mit Symptomen auf dem Level NYHA III/IV eine Empfehlung zur Septumreduktionstherapie gegeben (Empfehlung I B). Die Wahl der Methode (interventionell/chirurgisch) hängt dabei bei ähnlichen Langzeitdaten eher von Begleiterkrankungen ab, z. B. Mitralklappenpathologien (Argument für chirurgische Therapie).

Genauere Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod

Ein begrüßenswertes Novum der neuen Leitlinie ist der Versuch, die Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod (SCD) präziser und sogar mittels eines webbasierten Risikokalkulators quantitativ vorzunehmen (<http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>). Die Berechnung des Risikos geht auf einen Vorschlag von O'Mahony und Mitarbeitern zurück [6], die erstmals klinische und apparativ messbare Risikofaktoren (positive Familienanamnese für SCD, unklare Synkopen, Alter bei Diagnosestellung, Nachweis nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien; Ausmaß der Hypertrophie, Vorhofgröße, LVOT-Gradient) in einer Risikoformel zusammengefasst haben. Hieraus errechnet sich ein Risiko von < 4 %, 4–6 %, bzw. > 6 %, in den nächsten 5 Jahren einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Entsprechend lauten die Empfehlungen bei Niedrigrisikopatienten, keinen ICD zu implantieren, während bei höherem Risiko (> 6 %) dieses regelhaft erfolgen sollte. Dazwischen existiert ein Graubereich, bei dem insbesondere unter Beachtung der Patientenpräferenzen entschieden werden sollte.

Betonung der Sicht der betroffenen Patienten

Eine erfreuliche Entwicklung der Leitlinie ist auch, dass Patientenwunsch und -perspektive zunehmend in den Vordergrund rücken. Dieses ist insbesondere der Fall bei Therapieentscheidungen, beispielsweise der primärprophylaktischen ICD-Implantation bei intermediärem Risiko. Zum anderen werden aber auch erstmals viele Fragen der Betroffenen zum eigenen Lebensstil adressiert und kommentiert. Dieses reicht von Empfehlungen zu sportlicher Aktivität (Meiden von Leistungssport, moderate Aktivität nach individueller Einschätzung möglich) über Fahrregeln (in der Regel gegeben) bis hin zur Beratung über die Konsequenzen einer klinischen bzw. genetischen Diagnose einer HCM in Bezug auf Versicherungsfragen.

Ausblick

Insgesamt ist aus Sicht der Autoren dieses Kommentars die neue ESC-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der hypertrophischen Kardiomyopathie sehr gelungen. Die Betonung einer individualisierten Therapie ist zeitgemäß und wird mutmaßlich in Zukunft eine noch größere Rolle spielen. Hier ist ein wachsender Beitrag immer leichter verfügbarer genetischer Informationen, aber auch neuer „klassischer“ Biomarker zu erwarten. Auch besteht die Hoffnung, dass trotz der vermeintlich geringen Inzidenz der Erkrankung auch in diesem Forschungsfeld randomisierte klinische Studien zumindest einen Teil der noch offenen Fragen (Übersicht: [7]) beantworten können. Hierzu zählen neue Ansätze zur medikamentösen Therapie, beispielsweise metabolische [8] Interventionen, aber auch neue genterapeutische Verfahren, die zumindest im Tierexperiment erstmals den „proof of principle“ einer kausalen Therapie der Erkrankung erbringen konnten [9, 10].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. N. Frey

Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Deutschland
norbert.frey@uk-sh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H (2014) ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35(39):2733–2779

2. Maron BJ, Maron MS (2013) Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 381(9862):242–255
3. Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, Van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y (2015) Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res* 105(4):397–340
4. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L (2015) Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 101(17):1406–1411
5. Axelsson A, Iversen K, Vejstrup N, Ho C, Norsk J, Langhoff L, Ahtarovski K, Corell P, Havndrup O, Jensen M, Bundgaard H (2015) Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(2):123–131
6. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al (2013) A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 35(30):2010–2020
7. Frey N, Luedde M, Katus HA (2011) Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 9(2):91–100
8. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, Phan TT, Nallur-Shivu G, Ahmed I, Maher AR, Kaur K, Taylor J, Henning A, Ashrafian H, Watkins H, Frenneaux M (2010) Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 122(16):1562–1569
9. Jiang J, Wakimoto H, Seidman JG, Seidman CE (2013) Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcripts in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy. *Science* 342(6154):111–114
10. Mearini G, Stimpel D, Geertz B, Weinberger F, Krämer E, Schlossarek S, Mourot-Filiatre J, Stoehr A, Dutsch A, Wijinker PJ, Braren I, Katus HA, Müller OJ, Voit T, Eschenhagen T, Carrier L (2014) Mybpc3 gene therapy for neonatal cardiomyopathy enables long-term disease prevention in mice. *Nat Commun* 5:5515