

Aktuelle Diagnostik und Therapie hypertrophischer Kardiomyopathien

Diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathies

Autoren

C. Kühl¹ M. Luedde¹ C. Langer¹ N. Frey¹

Institut

¹ Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel

Was ist wichtig?

Die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste monogene Kardiomyopathie und betrifft in Deutschland rund 160 000 Patienten. Primär- und Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes und die genetische Beratung der betroffenen Familien erfordern eine präzise Diagnostik. Bei der Therapie symptomatischer Verläufe stehen Betablocker und Calcium-Antagonisten im Mittelpunkt. Mit der Myektomie und der perkutanen Alkohol-Ablation von Teilen des Septums stehen zwei weitere etablierte Therapiekonzepte zur Verfügung. Die Identifikation von Patienten zur primärprophylaktischen Implantation eines ICD ist eine große Herausforderung. Hier versprechen neben etablierten Risikofaktoren neue bildgebende Verfahren eine zusätzliche Entscheidungshilfe.

Einleitung

Eine Beschreibung der hypertrophischen Kardiomyopathie findet sich bereits 1907 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift: Der Pathologe A. Schmincke schreibt: „Ich betrachte sie als primäre muskuläre Stenosen des Conus der Aorta, die ihrer Natur nach kongenital angelegt sind [...]. Bei der Diagnose [...] ist es wesentlich, dass andere [...] verantwortlich zu machende Momente (Nierenkrankungen, Arteriosklerose) und sogenannte Arbeitshypertrophien ausscheiden.“ [15]

Spätere, umfassendere Definitionen der HCM erfolgten durch Donald Teare 1958 und Eugene Braunwald 1964. Die HCM fiel unter viele (mehr als 70) Nomenklaturen, zum Teil pathomorphologisch-anatomischer, zum Teil funktioneller Natur. Heute wird sie der Gruppe der primären, genetischen Kardiomyopathien zugeordnet [5, 6]. Sie ist ein heterogenes Krankheitsbild mit autosomal-dominantem Erbgang und einer Prävalenz in der

Bevölkerung von 0,2% (1:500). Sie wird morphologisch definiert als hypertrophierter, nicht dilatierter linker Ventrikel bei fehlender systemischer oder kardialer Grunderkrankung, welche das Ausmaß dieser Hypertrophie erklärt (z.B. arterielle Hypertonus, Aortenklappenstenose). Differenzierende Begriffe wie HNCM (hypertrophisch non-obstruktive Kardiomyopathie) oder HOCM (hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie) werden heute versucht zu verlassen, da sie der zugrundeliegenden komplexen und variablen Pathophysiologie nicht ausreichend Rechnung tragen.

Große Fortschritte sind zu verzeichnen bei der Aufdeckung der genetischen Basis dieser Erkrankung: in mehr als 20 Genen sind HCM-verursachende Mutationen nachgewiesen, die Mehrzahl codiert für Gene des Sarkomers. Die genauen molekularen Signalwege und Mechanismen sind jedoch noch nicht völlig verstanden. Mögliche Ursachen sind

- ▶ Veränderungen des Calcium-Stoffwechsels der Kardiomyozyten,
- ▶ Veränderung der Calcium-Sensitivität des Sarkomers,
- ▶ eine verstärkte kardiale Fibrose,
- ▶ eine gestörte biomechanische Stress-Wahrnehmung und/oder
- ▶ eine gestörte kardiale Energieregulation [4].

Bei rund 70% der Patienten entwickelt sich eine dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) in Ruhe oder unter körperlicher Belastung. Die Hypertrophie bewirkt eine Flussbeschleunigung. Diese führt zu einer systolischen Vorwärtsbewegung eines Mitralklappensegels (Systolic Anterior Movement, SAM) mit Kontakt am Septum. Zusätzlich kann eine begleitende funktionelle Mitralklappeninsuffizienz auftreten. Die funktionelle Verkleinerung des LVOT bewirkt einen Gradienten, den das Herz überwinden muss, um seine Ausflussleistung aufrecht zu erhalten und bewirkt charakteristische Symptome wie Dyspnoe oder An-

Kardiologie

Schlüsselwörter

- hypertrophische Kardiomyopathie
- Diagnostik
- medikamentöse Therapie
- interventionelle Therapie
- Risikostratifizierung

Keywords

- hypertrophic cardiomyopathy
- diagnosis
- pharmacological treatment
- interventional treatment
- risk stratification

eingereicht 02.01.2013

akzeptiert 06.02.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1332958
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 583–588 · © Georg Thieme
Verlag KG · Stuttgart · New York
· ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Norbert Frey
Klinik für Innere Medizin III –
Kardiologie und Angiologie
Arnold-Heller Str. 3, Haus 6
24105 Kiel
eMail norbert.frey@uk-sh.de

gina pectoris. Auch in Abwesenheit einer dynamischen Obstruktion kann es aber durch eine diastolische Funktionsstörung zu Symptomen der Herzinsuffizienz kommen.

Das klinische Spektrum der HCM reicht von Patienten mit blanden Verläufen und normaler Lebenserwartung bis hin zu schweren und tödlichen klinischen Verläufen. Diese sind im Wesentlichen gekennzeichnet durch drei charakteristische Entitäten:

1. Plötzlicher Herztod, hervorgerufen durch ventrikuläre Tachyarrhythmien, die häufigste Todesursache bei asymptomatischen Patienten vor dem 35. Lebensjahr.
2. Progrediente Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe und/oder Angina pectoris trotz erhaltener systolischer Funktion. In einer kleinen Gruppe (3–10%) kommt es zusätzlich zur systolischen Dysfunktion.
3. Vorhofflimmern, paroxysmal oder persistierend, dieses kann eine Herzinsuffizienz auslösen und bewirkt eine gesteigerte Morbidität und Mortalität u.a. durch systemische Thromboembolien.

kurzgefasst

Die hypertrophische Kardiomyopathie ist die häufigste erbliche Kardiomyopathie. Grundsätze der molekularen Pathogenese sind verstanden oder in Entschlüsselung, erklären aber noch nicht die sehr variablen klinischen Verläufe, die eine Herausforderung für den Kliniker darstellen.

Diagnostik der hypertrophischen Kardiomyopathie

Das wesentliche Ziel ist die Differenzierung der Hypertrophie einer HCM von anderen Ätiologien und die Risikostratifizierung der betroffenen Patienten und ihrer Familienangehörigen. Schwierigkeiten bestehen bei milder kardialer Hypertrophie mit der Differenzialdiagnose des „Sportlerherzens“. Das Fehlen einer linksventrikulären Hypertrophie schließt umgekehrt eine HCM nicht aus: Jede linksventrikuläre Wandstärke kann grundsätzlich im Zusammenhang mit einer genetischen HCM-verursachenden Mutation stehen. Die Entwicklung der Hypertrophie ist typischerweise altersabhängig. Allerdings können auch Genotyp-positive Patienten einen negativen Phänotyp (inkomplette Penetranz) aufweisen.

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Leitsymptome der HCM sind Angina pectoris und Dyspnoe, relevant ist auch die Frage nach (Prä-)Synkopen. Darüber hinaus sollte eine präzise Familienanamnese erhoben werden. Bei der klinischen Untersuchung imponiert bei Patienten mit LVOT-Obstruktion (bis 70%) ein Systolikum dessen Intensität durch Provokationsmanöver beeinflussbar ist (z.B. Valsalva-Manöver).

EKG

Das EKG gehört zur Basis- und Verlaufsdiagnostik bei Patienten mit HCM und ihren Angehörigen. EKG-Veränderungen können auftreten, bevor es zu echokardiographisch fassbaren Veränderungen kommt. Das 12-Kanal-EKG ist bei 75–95% der Patienten mit HCM verändert. Diese können vermeintlich typisch sein:

- ▶ abnorme, breite Q-Zacken,
- ▶ Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie oder
- ▶ einer linksatrialen Belastung.

Häufig sind darüber hinaus

- ▶ ST-Streckenveränderungen,
- ▶ T-Wellen-Abnormitäten („giant T-Waves“),
- ▶ Schenkelblöcke und
- ▶ Vorhofflimmern.

Allerdings ist die Spezifität aller bei HCM vorkommenden EKG-Veränderungen gering. Hilfreich ist aber der relativ hohe negativ prädiktive Wert eines unauffälligen EKG im Hinblick auf den Ausschluss der Erkrankung, z.B. bei Verwandten von HCM-Patienten bzw. bei Screening-Untersuchungen von Sportlern. So ist das EKG nur in 10% der Fälle falsch negativ. Zudem ist ein unauffälliges EKG bei HCM ein prognostisch günstiger Faktor und kann ein Hinweis auf einen weniger schwerwiegenden Verlauf sein [7]. Der Nachweis von Salven und (nicht-) anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG ist zentral zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod und zur Diagnose von asymptomatischen Episoden von Vorhofflimmern.

Echokardiographie

Die Definition der HCM erfordert eine linksventrikuläre Hypertrophie und das Fehlen einer anderen kardialen oder systemischen Ätiologie, die das Ausmaß der Hypertrophie erklärt. Wanddicken über 15 mm werden dabei als pathologisch angesehen, 13–14 mm als grenzwertig. Bei Vorliegen einer relevanten basoseptalen Hypertrophie und einer folglich mehr oder weniger ausgeprägten LVOT-Obstruktion sind erhöhte Flussgeschwindigkeiten messbar („pw“-Doppler). Als Folge des im LVOT so wirkenden Venturi-Effektes kann ein „systolic anterior movement“ des vorderen Mitralklappensegels erkennbar sein. Unterschiedlich stark ausgeprägt kann dieses sogenannte „SAM“-Phänomen mit einer funktionellen Mitralsuffizienz assoziiert sein. Eine dynamische Obstruktion des LVOT (z.B. nach Valsalva-Manöver) korreliert mit dem symptomatischen Status, der Entwicklung von Vorhofflimmern, embolischen Komplikationen und der Mortalität.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die diastolische Funktionsstörung. Eine Herausforderung ist die Differenzierung zwischen pathologischer (HCM) und physiologischer linksventrikulärer Hypertrophie (Sportlerherz) und anderen Formen, wie z.B. der hypertensiven Herzerkrankung. Ausmaß und atypische Verteilungsmuster der Hypertrophie, Veränderungen der systolischen oder diastolischen Funktion sprechen für eine HCM. Vergrößerte Herzdiameter in Verbindung mit Hypertrophie und passender Anamnese sprechen für ein Sportlerherz, typisch für die HCM sind kleine Herzhöhlen (< 45 mm). Zusätzlich hilft die Bestimmung der regionalen Myokard-Deformierung (Strain-Imaging/Strain-Rate-Imaging): Sportlerherz und hypertensive Herzerkrankung zeigen eine weitgehend normale Deformierung, wohingegen der Strain bei HCM deutlich vermindert ist.

Stress-Echokardiographie und (Spiro-)Ergometrie

Belastungsuntersuchungen lassen sich bei HCM mit großer Sicherheit durchführen, auch bei Hochrisikopatienten beträgt die Komplikationsrate nur 0,16% [12]. Die Stress-Echokardiographie dient der Detektion und Quantifizierung eines belastungsinduzierten dynamischen LVOT-Gradienten, insbesondere bei Patienten mit niedrigen Ruhegradienten (< 50 mmHg). Sie ermöglicht die Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit, eines Therapieerfolgs und unterstützt bei der Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod (s.u.). Keine Rolle spielt die Stress-Echokardiographie dagegen in der Diagnose einer koinzi-

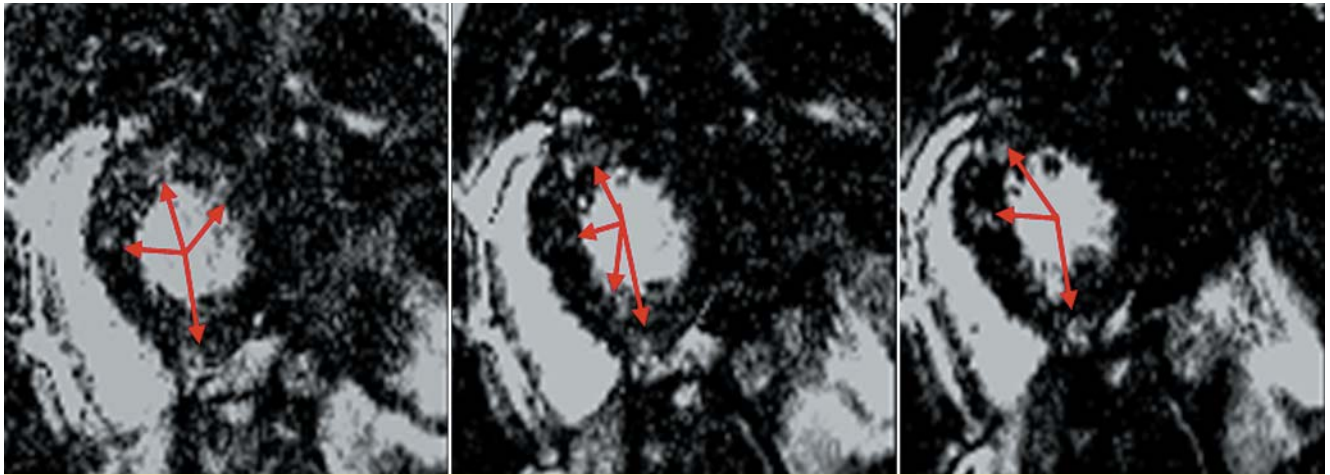


Abb. 1 Kardiale MRT bei einem 45-jährigen männlichen Patienten. Kurze Herzachsenschnitte, die bei deutlicher konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie eine eindeutig multifokale späte Gadolinium-Signalanhebung (LGE) erkennen lassen (Pfeile), als Hinweis auf myokardiale Fibrose. Bei Zustand nach überlebtem plötzlichen Herztod war echokardiographisch der Verdacht auf eine HCM gestellt worden. Es folgte die sekundärprophylaktische ICD-Implantation.

den koronaren Herzerkrankung aufgrund der heterogenen Wanddicken und atypischer Wandbewegungen. Die metabolische Leistungskapazität in der Spiroergometrie ist ein weiterer unabhängiger Risikofaktor und kann zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Risiko für die Endpunkte Tod und Herzinsuffizienz differenzieren [13].

Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Hauptaufgabe der kardialen MRT ist die eindeutige Diagnose und Einordnung des Phänotyps, insbesondere bei schlechten Schallbedingungen oder der Verteilung der Hypertrophie auf echokardiographisch schlecht einsehbare Bereiche (z.B. apikal) (Abb. 1). Sie ermöglicht die präzise Bestimmung der Hypertrophieausprägung, ihre Verteilung und die genaue Erfassung der linksventrikulären Konfiguration. Neben LVOT-Flussmessungen kann die kardiale MRT darüber hinaus zum nicht-invasiven Ausschluss einer sekundären LV-Hypertrophie beitragen, wie bei kardialer Amyloidose, M. Fabry oder der LAMP2-Kardiomyopathie (Morbus Danon, x-chromosomale lysosomale Speichererkrankung). Dabei ermöglicht die kardiale Magnetresonanztomographie mit „late gadolinium enhancement“ den Nachweis von myokardialer Fibrose, die bei der Abwägung einer primärprophylaktischen ICD-Implantation zunehmend in den Fokus rückt. Das Ausmaß und die Verteilung des „late gadolinium enhancement“ korreliert mit Markern des plötzlichen Herztodes wie nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Allerdings reicht die Studienlage derzeit noch nicht aus, die pathologische MRT als binären Risikofaktor zu propagieren.

Invasive Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung mit Myokardbiopsie)

In der Herzkatheteruntersuchung kann eine obstruktive HCM durch direkte intrakardiale Druckmessung objektiviert werden. Die Diagnose einer begleitenden KHK hat wegen der schlechteren Prognose unmittelbare Konsequenzen. Die Myokardbiopsie liefert zusätzliche diagnostische Informationen, insbesondere im Hinblick auf Differentialdiagnosen wie z.B. M. Fabry oder kardiale Amyloidose.

Genetische Testung und Beratung

Die genetische Testung ist ein wichtiges Werkzeug zur endgültigen Diagnose und ist zur Zeit am effektivsten in der Identifikation betroffener Familienmitglieder. In spezialisierten Laboren können bei 60–70% der Patienten mit positiver Familienanamnese Mutationen nachgewiesen werden, bei Patienten mit unauffälliger Familienanamnese sind es nur 10–50%. Bei Angehörigen mit HCM-Mutation und unbekanntem klinischen Status erfolgen eine körperliche Untersuchung, ein EKG und eine Echokardiographie mit anschließender Risikostratifizierung. Auch klinisch unauffällige Angehörige ersten Grades mit unbekanntem genetischem Status sollten regelmäßig (alle 2–5 Jahre) mittels EKG und Echokardiographie nachverfolgt werden. Genotypnegative Familienangehörige und ihre Nachkommen haben dagegen kein Risiko und bedürfen keiner weiteren Diagnostik.

kurzgefasst

Eine konsequente, breit angelegte initiale kardiale Diagnostik und regelmäßige ambulante Kontroll-Untersuchungen sind unabdingbar im Management der Patienten mit HCM.

Therapie der hypertrophischen Kardiomyopathien

Grundpfeiler der Therapie sind die medikamentöse Therapie, die Septum-reduzierenden Therapien sowie die „Device“-Therapie.

Pharmakotherapie

Betablocker Betablocker sind bei allen symptomatischen Patienten (Angina pectoris/Dyspnoe) indiziert. Sie sind vor allem effektiv in der Kontrolle eines Belastungs-induzierten Gradienten, zeigen aber weniger Wirkung bei ausgeprägtem Ruhegradienten. Auch bei asymptomatischen Patienten reduzieren Betablocker den LVOT-Gradienten [8]. Ob eine Dauertherapie mit Betablockern das Langzeitüberleben verbessert, bleibt derzeit unklar.

Kalzium-Antagonisten Die Non-Dihydropyridine (Verapamil, Diltiazem) werden bei Betablocker-Unverträglichkeit von symptomatischen Patienten mit HCM eingesetzt. Vorsicht ist geboten bei ausgeprägtem LVOT-Gradienten: Die periphere Vasodilatati-

on kann die negativ inotrope Wirkung überwiegen, so dass der Gradient zunimmt. Es gibt keine sichere Evidenz, dass Verapamil die funktionelle Kapazität verbessert. Auch eine fortschrittene Herzinsuffizienz oder Sinusbradykardie sprechen gegen den Einsatz von Kalzium-Antagonisten. Kalzium-Antagonisten vom Nifedipin-Typ sollten bei Vorliegen einer (latenten) Obstruktion nicht verwendet werden.

Disopyramid Bei therapierefraktären Symptomen lässt sich als Kombinationstherapie das negativ inotrope Antiarrhythmikum Disopyramid ergänzen. Signifikante Verlängerungen der QT-Zeit und anti-cholinerge Nebenwirkungen können die Langzeitverträglichkeit dieses vor allem in den USA verbreiteten Konzeptes reduzieren.

Amiodaron Entgegen früherer Annahmen ist Amiodaron keine effektive Medikation in der Prävention des plötzlichen Herztodes. Die Dauertherapie ist aufgrund der bekannten Nebenwirkungen zudem herausfordernd. Zur Zeit ist Amiodaron die wirksamste Medikation für die Behandlung des Vorhofflimmerns bei HCM-Patienten. Zudem findet es Verwendung in der Behandlung ventrikulärer Ektopien, um die Wahrscheinlichkeit inadäquater ICD-Entladungen zu minimieren.

Vasodilatoren/Diuretika Kommt es zu sekundärer systolischer Dysfunktion (3–10% der Patienten im Verlauf), ist analog den etablierten Leitlinien der Herzinsuffizienz zu behandeln. Die Therapie mit negativ inotropen Pharmaka wie Verapamil, Diltiazem oder Disopyramid ist zu reevaluieren und ggf. zu beenden.

Unabhängig von der Symptomatik sind reine Vasodilatoren und hoch dosierte Diuretika für Patienten mit Ruhe- oder Belastungs-induzierten Gradienten potenziell nachteilig. Auch ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten sind bei erhaltener systolischer Funktion nicht etabliert. Grundsätzlich könnte ein relevanter Gradient verstärkt werden. Umgekehrt gibt es tierexperimentelle Befunde, die günstige Effekte auf das Myokard nahelegen.

Ausblick Die Entschlüsselung genetischer Hintergründe und pathophysiologischer Zusammenhänge auf molekularer Ebene lassen neue Therapieoptionen erwarten, die allerdings bisher nur in präklinischen Modellen untersucht wurden: Laufende klinische Studien untersuchen N-Acetylcystein, Statine, Perindopril/Indapamid, Ranolazin und Ivabradin. Ein weiteres neues Therapeutikum ist Perhexilin, welches den Energiestoffwechsel von Herzmuskelzellen moduliert: Hier zeigte sich eine verbesserte diastolische Funktion und Belastbarkeit [1].

kurzgefasst

Die pharmakologische Therapie ist der Grundpfeiler der Therapie von symptomatischen Verläufen und basiert in erster Linie auf Betablockern, in Ausnahmefällen Calcium-Antagonisten. Bei Vorhofflimmern kommt einer Antikoagulation eine große Bedeutung zu. Je nach Verlauf ist zusätzlich die Indikation zur erweiterten Therapie einer Herzinsuffizienz zu prüfen.

Operative Myektomie und perkutane transluminale septale Ablation mit Ethanol

Vor der Einleitung einer invasiven Therapie sollte die konservative Therapie ausgeschöpft werden. Treten weiterhin Dyspnoe (NYHA III, IV), Angina pectoris oder (Prä-)Synkopen auf und be-

steht ein LVOT-Gradient in Ruhe oder bei Belastung ≥ 50 mmHg assoziiert mit septaler Hypertrophie und SAM der Mitralklappe besteht eine Indikation zur invasiven Therapie.

Die operative Myektomie nach Morrow gilt als Goldstandard. Faktoren, die einen chirurgisch-operativen Zugang bevorzugen lassen sind:

- ▶ begleitende Herzerkrankungen, die ebenfalls einer operativen Korrektur bedürfen (aortokoronare Bypässe, Herzklappenersatz),
- ▶ jüngerer Alter,
- ▶ exzessive Hypertrophie (≥ 30 mm) sowie
- ▶ spezifische Pathologien der Mitralklappe und des Klappenapparates.

Die operative Myektomie ist in 90–95% erfolgreich. Typische postoperative Komplikationen sind: Kompletter AV-Block 2%, iatrogener Ventrikelseptumdefekt $< 1\%$, Verletzung einer Herzklappe $< 1\%$.

Als Alternative existiert die perkutane Septumablation: transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH), perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA). In einer Herzkatheteruntersuchung wird ein septaler Perforator-Ast sondiert und durch Injektion von Ethanol verödet – dadurch kommt es zur Ischämie und myokardialen Nekrose eines Teils des Septums. Zielregion ist hierbei die septale Kontaktstelle der Mitralklappe während des SAM. Durch Umbauvorgänge reduziert sich im Verlauf der kommenden Monate der linksventrikuläre Gradient. Kontraindikationen zur chirurgischen Therapie, hohes Alter, Multimorbidität aber auch der Patientenwunsch sind die ausschlaggebenden Faktoren für das interventionelle Vorgehen. Verglichen mit der chirurgischen Myektomie erzielt TASH eine vergleichbare Reduktion des LVOT-Gradienten [14]. Die Mortalitätsraten zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen TASH, Myektomie und einer Vergleichspopulation der Normalbevölkerung. Bei TASH-Patienten kommt es häufiger zu einer postprozeduralen Schrittmacherabhängigkeit (bis 20%). Meta-Analysen zeigen, dass kein Unterschied zwischen Myektomie und TASH in Bezug auf die mittelfristige Inzidenz von plötzlichem Herztod oder Mortalität besteht, so dass die Sorge der Schaffung eines möglichen arrhythmogenen Substrates wohl unbegründet ist [2]. Es ist zu betonen, dass die Septum-reduktive Therapie nichts an der Notwendigkeit ändert, bei jedem Patienten eine Risikostratifizierung im Hinblick auf den plötzlichen Herztod vorzunehmen (s.u.).

kurzgefasst

Patienten mit refraktären Verläufen einer konservativen Therapie können den inzwischen etablierten, Septum-reduzierenden Therapien mit guten Erfolgschancen zugeführt werden. Die Indikation zum interventionellen oder operativen Vorgehen ist anhand des Risikoprofils, Komorbiditäten und Patientenwunsch zu stellen.

Prävention des plötzlichen Herztodes

Patienten mit HCM haben ein erhöhtes Risiko am plötzlichen Herztod zu sterben. Dieses Risiko beträgt rund 1% pro Jahr. Der Nutzen der ICD-Implantation zur Sekundärprophylaxe ist unbestritten, schwierig ist aber die Identifikation von Patienten zur primärprophylaktischen Implantation eines ICD-Systems. Die-

Tab. 1 Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod.

Hauptkriterien:	
▶ Generalisierte ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, überlebter plötzlicher Herztod, adäquate ICD-Intervention	
▶ Positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod	Das jährliche Risiko beträgt 10%, dass ein erneutes Ereignis des plötzlichen Herztods auftritt.
▶ Synkope unklarer Genese	
▶ Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT)	Bedeutsamer bei jüngeren Patienten (< 30. Lj). Bei Belastungs-induzierten nsVT unabhängig vom Alter. Keine systematische Analyse, die Dauer, Länge und Häufigkeit einer nsVT in Zusammenhang mit SCD stellt.
▶ LV-Wanddiameter \geq 30 mm	Linearer Zusammenhang zwischen Diameter und Risiko, von größerer Bedeutung bei jüngeren Patienten.
▶ Inadäquate Blutdruck-Antwort bei körperlicher Belastung	Eine Erhöhung des Blutdrucks über 20 mmHg oder ein Abfall um 20 mmHg. Zusammenhang mit Belastungs-induzierter dynamischer Steigerung des LVOT-Gradienten unklar.
Nebenkriterien	
▶ MRT mit Gadolinium late enhancement	
▶ Ruhegradienten \geq 30 mmHg	
▶ Apikales Aneurysma	

ses gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich häufig um junge Patienten handelt und eine lebenslange ICD-Therapie mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden ist. So beträgt die Rate an adäquaten ICD-Interventionen jährlich 3,3%, die der nicht-adäquaten liegt mit 4,8% höher. Komplikationen treten mit einer jährlichen Rate von 3,4% auf, kumulativ bei 15% der Patienten (Elektrodenfehlfunktion 7%, Infektion 3%, Elektrodendislokation 3%, psychologische Komplikationen 4%) [11].

Zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für den plötzlichen Herztod gibt es etablierte Risikofaktoren (▶ **Tab. 1**), von denen jeder einzelne aber nur einen geringen positiv prädiktiven Wert aufweist (10–20%) bei einem negativ-prädiktiven Wert von 85–95%. Auch die Zahl der Risikofaktoren korreliert nur schwach mit der Rate an adäquaten ICD-Interventionen. Dieses bedeutet, dass schon ein einzelner Faktor genügen kann, eine ICD-Implantation zu rechtfertigen. In jedem Fall sollte aber die Entscheidung individualisiert werden in Hinblick auf Alter, Patientenpräferenz, Stärke des Risikofaktors und die Morbidität und Mortalität einer lebenslangen ICD-Therapie. Ein simples Aufrechnen der Risikofaktoren als Punktescore ist aus unserer Sicht nicht zielführend, auch wenn die europäischen Leitlinien die Implantation bei mehr als einem Risikofaktor empfehlen. Entscheidet man sich gegen eine ICD-Implantation sollte alle 12–24 Monate eine Reevaluation erfolgen. Eine routinemäßige elektrophysiologische Untersuchung zur Risikostratifizierung wird bei geringer prognostischer Relevanz in den Leitlinien nicht empfohlen.

Einige neuere Risiko-Faktoren bedürfen noch weiterer Evidenz, dienen aber dennoch bereits dazu eine Diskussion pro oder contra ICD weiter mit Argumenten zu untermauern:

- ▶ MRT mit „gadolinium late enhancement“: „gadolinium late enhancement“ gilt als Korrelat der myokardialen Fibrose und Narbenbildung. Der Nachweis und das Ausmaß von „gadolinium late enhancement“ (bis zu 60–70% der Patienten) ist assoziiert mit ventrikulären Arrhythmien, Herzinsuffizienz und indirekt auch mit plötzlichem Herztod [3, 10].

- ▶ Einige Studien sehen einen linearen Zusammenhang zwischen der Größe des Ruhegradienten und dem Risiko für plötzlichen Herztod. Ein großes Problem ist seine hochdynamische Natur mit großen tagesabhängigen Schwankungen und damit fehlender Vergleichbarkeit (intra- und inter-individuell).
- ▶ Bei einigen wenigen HCM-Patienten entwickelt sich ein apikales Aneurysma (2%) in Verbindung mit einer schlechteren klinische Prognose. Obwohl hier nur begrenzte Daten aus Studien vorliegen, sollte diese Entwicklung bei der Risiko-beurteilung des Patienten berücksichtigt werden.

Bei der Geräteauswahl sind bei jüngeren Patienten 1-Kammer-ICD-Systeme zu bevorzugen, wenn keine Indikation für eine atriale oder ventrikuläre Stimulation besteht. Zweikammer-Geräte empfehlen sich für Patienten mit Sinusbradykardie und/oder Vorhofflimmern. Diese sind auch sinnvoll in Hinblick auf eine mögliche durchgehende rechtsventrikuläre Stimulation zum Versuch der Gradientenreduktion. Die Rolle von CRT-ICD-Schrittmachersystemen (CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie [biventrikulärer Schrittmacher]) bei HCM ist noch nicht durch ausreichende Evidenz aus Studien belegt.

kurzgefasst

Die Implantation eines ICD-Systems ist etabliert in der Primär- und Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes. Das Für und Wider, insbesondere der primärprophylaktischen Implantation sollte zwischen behandelnden Kardiologen und dem Patienten abhängig von individuellen Risikofaktoren erörtert werden.

Teilnahme an Sport

Sport ist Teil eines aktiven und gesunden Lebensstils, dies gilt in Maßen auch für Patienten mit HCM – die Leitlinien empfehlen hier nur die Teilnahme an Sportarten von niedriger Intensität, z.B. Golf. Patienten mit HCM sollten unabhängig von allen Faktoren (Gradient, NYHA-Klasse, ICD-Träger) nicht an intensivem Sport oder Leistungssport teilnehmen.

Vorhofflimmern

Die Entwicklung von Vorhofflimmern stellt einen Wendepunkt im klinischen Verlauf von HCM-Patienten dar, da es doch mit einer substanzialen Mortalität sowie einer Verschlechterung der Symptomatik und einem relevanten Thrombembolie-Risiko assoziiert ist [9]. Zwei Drittel der Patienten mit HCM, bei denen sich ein Vorhofflimmern entwickelt, tolerieren dieses nur schlecht. Häufig reicht eine adäquate Frequenzkontrolle aus, doch viele Patienten bedürfen auch einer Rhythmuskontrolle. Amiodaron ist unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen effektiv, so dass es die Medikation der Wahl darstellt. Sotalol und Dofetilid können vor allem bei ICD-Trägern eingesetzt werden. Der Einsatz von Dronedaron sollte mangels Erfahrung bei HCM zurückhaltend erfolgen. Unabdingbar ist die frühe Einleitung einer Leitlinien-gerechten oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon oder neueren Antikoagulantien.

Katheter-basierende Ablationstechniken konnten kürzlich gute Ergebnisse bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern zeigen, aber diese Ergebnisse müssen in größeren Kohorten mit längerer Nachbeobachtungsphase reproduziert werden.

kurzgefasst

Pharmakologische Therapie und Septum-reduzierende Eingriffe ermöglichen eine effektive symptomatische Behandlung von Patienten mit H(O)CM. Die Implantation von ICD-Systemen zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes lässt sich auf objektivierbare Risikofaktoren stützen, so dass in der Zusammenschau von mehreren komplementären Untersuchungsmethoden und den Vorstellungen und Wünschen der Patienten die Indikation gestellt werden sollte.

Fazit

Die hypertrophische Kardiomyopathie hat sich zu einer Erkrankung mit objektivierten Zielen in Diagnostik und Therapie entwickelt. Eine weitere Aufklärung der pathophysiologischen Zusammenhänge sollte künftig zusätzliche Optionen in Diagnostik und Therapie eröffnen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die hypertrophische Kardiomyopathie ist eine häufige Erkrankung, so dass Hinweise aus Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG oder Echokardiographie eine erweiterte kardiologische Diagnostik rechtfertigen.
- ▶ Die klinischen Verläufe differieren sehr, so dass regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden müssen, um ggf. frühzeitig und aggressiv therapieren zu können. Dabei sollte auch die Familie des Patienten mit einbezogen werden.
- ▶ Die Entscheidung für oder wider einer primärprophylaktischen ICD-Implantation sollte abhängig von individuellen Risikofaktoren und Patientenwunsch erfolgen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Glossar

CMR =	kardiale Magnetresonanztomographie
ICD =	Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
HCM =	Hypertrophische Kardiomyopathie
LVOT =	Ausflusstrakt des linken Ventrikels
PTSMA =	Perkutane transluminale septale Myokardablation
SAM =	Systolic anterior movement
TASH =	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Literatur

- 1 Abozguia K, Elliott P, McKenna W et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122: 1562–1569
- 2 Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55: 823–834
- 3 Appelbaum E, Maron BJ, Adabag S et al. Intermediate-signal-intensity late gadolinium enhancement predicts ventricular tachyarrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 78–85
- 4 Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. *Nature reviews* 2011; 9: 91–100
- 5 Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212–260
- 6 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816
- 7 McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA et al. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 229–233
- 8 Nistri S, Olivetto I, Maron MS et al. beta Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 715–719
- 9 Olivetto I, Cecchi F, Casey SA et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517–2524
- 10 Prinz C, Schwarz M, Ilic I et al. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2012; DOI10.1016/j.cjca.2012.05.004
- 11 Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ et al. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 552–559
- 12 Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation* 2012; 126: 2465–2472
- 13 Sorajja P, Allison T, Hayes C et al. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1494–1498
- 14 Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 2374–2380
- 15 Schmincke A. Über linksseitige muskulöse Conusstenosen. *Dtsch Med Wochenschr* 1907; 33: 2082–2085