



Angelo Auricchio

# Risikostratifikation hinsichtlich plötzlichen Herztods

## Auf die Art der Kardiomyopathie kommt es an



Andreas Stephan Müller-Burri



Argelia Medeiros-Domingo



Mehdi Namdar



Ardan Saguner

(Bilder: H.B.)

**Kardiomyopathien bilden eine heterogene Gruppe von Herzerkrankungen mit vielfältigen Ursachen. Für die einzelnen Formen sind unterschiedliche Risikoprädiktoren im Hinblick auf die Therapie mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren und/oder Medikamenten definiert worden.**

Das relative Risiko für einen plötzlichen Herztod (sudden cardiac death, SCD) bei Kardiomyopathie sei in den letzten 15 Jahren stabil geblieben, stellte Prof. Angelo Auricchio, Cardio Centro Ticino, Lugano, fest. Dies zeigen Daten der SCD-HeFT- und der DANISH-Studie zum Nutzen implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) (1, 2). In der DANISH-Studie erhielten Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie prophylaktisch einen ICD. Im Vergleich zur Standardbehandlung bewirkte dies jedoch keine signifikant tiefere Langzeit-Gesamtmortalität. Dieses negative Resultat beruhte jedoch auf den Ergebnissen bei der Untergruppe der Patienten über 68 Jahre. Plötzliche Todesfälle machen bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz 45 Prozent der kardiovaskulären Mortalität aus.

### Kardiales MRI zur Risikostratifikation

Zur genaueren Risikostratifikation sind verschiedene Untersuchungsmethoden in Diskussion. Die ESC-Guideline erwähnt, dass bei dilatativer Kardiomyopathie eine invasive elektrophysiologische Untersuchung eingesetzt werden kann (Evidenzklasse IIb, Niveau B) (3). Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie wurde ein arrhythmogener Phänotyp (ungeklärte Synkope, rasche, nicht anhaltende Ventrikeltachykardien  $\geq 150/\text{min}$ ,  $\geq 1000$  vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen/24 h,  $\geq 50$  ventrikuläre Couplets/24 h) beschrieben, der mit einem erhöhten Arrhythmierisiko in der Nachbeobachtungszeit assoziiert war (4).

Nach einer kürzlich publizierten Untersuchung erlaubt die späte Gadoliniumanreicherung im mittleren Wandbereich in der Magnetresonanztomographie bei dilatativer Kardiomyopathie und linksventrikulärer Auswurfraction  $\geq 40$  Prozent, jene Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für SCD und ein tiefes Risiko für nicht plötzlichen Todesfall haben und von einer prophylaktischen ICD-Implantation profitieren können (5). «Die kardiale Magnetresonanztomographie ist zur Erkennung eines hohen ICD-Risikos wahrscheinlich besser geeignet als andere nicht invasive Risikostratifikationsmethoden», schloss Auricchio.

### LVEF für SCD-Risiko zu wenig aussagekräftig

«Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie ist SCD die Folge einer ventrikulären Arrhythmie, entweder

einer Kammertachykardie oder eines Kammerflimmerns», erläuterte Dr. Andreas Stephan Müller-Burri, Kardiologie, Stadtspital Triemli, Zürich. Die Risikostratifikation basiert heute auf der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF). Als einziger Risikoindikator hat die LVEF jedoch eindeutige Schwächen: 51 Prozent der SCD-Fälle treten gemäss etlichen Studien bei einer LVEF  $> 40$  Prozent auf, sogar 67 Prozent bei LVEF  $> 35$  Prozent. Selbst bei einer stark reduzierten LVEF wird nur ein kleiner Anteil der Patienten einen SCD aufgrund einer ventrikulären Arrhythmie erleiden. Zudem ist eine reduzierte LVEF ein Risikofaktor sowohl für einen plötzlichen Herztod als auch für Tod anderer Ursache (z.B. Pumpversagen).

Auch die programmierte ventrikuläre Stimulation hilft nur bedingt weiter. Zu den Nachteilen gehört das Fehlen eines standardisierten Protokolls, die nicht ausreichende Sensitivität zur Vorhersage von SCD bei stark reduzierter LVEF ( $< 30\%$ ) und ein unbefriedigender prädiktiver Wert. Vorteile sind die gute Vorhersagekraft für monomorphe ventrikuläre Tachykardien, der mögliche Einsatz auch bei Vorhofflimmern, Linksschenkelblock und häufigen vorzeitigen Ventrikelkontraktionen (6, 7). Als mögliche Risikostratifikatoren der Zukunft erwähnte Müller-Burri die Bestimmung der rechtsventrikulären Auswurfraction und die Darstellung des ventrikulären Wandaufbaus im MRI (multilayer scar and channel imaging) sowie die nicht invasive multimodale EKG-Bildgebung mit der EKG-Westen. Diese Untersuchungen könnten ein besseres Verständnis der Veränderungen des zugrunde liegenden Substrats eröffnen, das für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien verantwortlich ist.

### Genetische Untersuchungen aufschlussreich

Bei den kardialen Ionenkanalerkrankungen mit erhöhtem SCD-Risiko sei zwischen dem Long-QT-Syndrom (LQTS), dem Brugada-Syndrom (BrS) und der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie (CPVT) zu unterscheiden, erklärte Dr. Argelia Medeiros-Domingo, Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern. Zur Risikostratifikation bei solchen Patienten dienen neben Alter, Geschlecht und Symptomen Anhaltspunkte aus der Familienanamnese (gleiche Krankheit bei Verwandten, Synkopen, SCD) sowie EKG- und genetische Befunde.

Charakteristika des LQTS sind verlängertes QTc, Synkopen, Krampfanfälle und plötzlicher Herztod. Wichtigster Arrhythmieprädictor ist eine Verlängerung von QTc > 500 ms; ein weiterer Risikomarker sind alternierende T-Wellen. Die Untertypen (LQTS1 und LQTS2) unterscheiden sich in der Art der genetischen Mutationen (KCNQ1 oder KCNH2 resp. SCN5A).

Für das BrS sind eine ST-Hebung (Brugada-Zeichen), negative T-Wellen in V1 bis V3 und schnelle ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern charakteristisch. Etwa 30 Prozent der Betroffenen – junge Männer, Durchschnittsalter zirka 40 Jahre – weisen eine SCN5A-Mutation auf. Aus Daten des europäischen FINGER-Registers geht hervor, dass jährlich 7,7 Prozent einen SCD und 1,9 Prozent eine Synkope erleiden (8). Grundsätzlich haben symptomatische BrS-Patienten ein erhöhtes SCD-Risiko. Bei asymptomatischen BrS-Patienten deuten Brugada-Zeichen und besonders fragmentiertes QRS auf ein deutlich erhöhtes SCD-Risiko hin. Ein medikamentös induziertes BrS hat hingegen eine bessere Prognose. Genetische Mehrfachmutationen und möglicherweise auch SCN5A-Mutationen gehen mit einem erhöhten Risiko einher (9).

Bei der CPVT kommt es zu anstrengungsinduzierten Synkopen oder plötzlichem Herzstillstand, ohne dass sich eine strukturelle Herzerkrankung nachweisen liesse. Typisch sind bidirektionale und polymorphe ventrikuläre Tachykardien. Ein höheres Risiko liegt vor bei frühem Symptombeginn, trotz optimaler Betablockerbehandlung anhaltenden Symptomen sowie homozygoten CASQ2- oder RYR2-Mutationen (10, 11).

### Hypertrophe Kardiomyopathie und Prognose

Beim Erwachsenen wird eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) definiert als eine Wanddicke  $\geq 15$  mm in einem oder mehreren linksventrikulären Myokardsegmenten, so Dr. Mehdi Namdar, Kardiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève. Dies kann durch irgendeine Bildgebung (Echo, MRI, CT) dokumentiert werden. Mehr als die Hälfte der Fälle ist bedingt durch eine genetische Mutation in Genen, die Sarkomerproteine kodieren, daneben gibt es weitere genetische Veränderungen sowie nicht genetische Ursachen (12). Nur etwa 25 Prozent der Betroffenen sterben schliesslich an ihrer Erkrankung (13). Für die ESC-Guideline zu Diagnose und Management der HCM ist ein SCD-Risiko-Score entwickelt worden (12). Bei einem Fünfjahresrisiko unter 5 Prozent wird generell die Implantation eines ICD nicht empfohlen. Kürzlich wurde als neuer SCD-Risikomarker die T-Wellen-Amplitude vorgeschlagen (14).

### Kein Sport für ARVC-Patienten

Eine weitere seltene Erkrankung, die zu SCD führen könne, sei die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), berichtete Dr. med. Ardan Saguner, Kardiologie, Universitätsspital Zürich. Ein Konsensusstatement bezeichnet nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien, Synkopen sowie moderate Dysfunktion von rechtem oder linkem oder beiden Ventrikeln als wichtige Risikofaktoren (15). Männliches Geschlecht scheint auch bei dieser Kardiomyopathieform ein Risikofaktor zu sein.

In einer Kohortenstudie mit rund tausend Teilnehmern mit ARVC war der Langzeitverlauf bei diagnostizierten und behandelten Indexpatienten und ihren Angehörigen günstig (16).

Die Guidelines halten fest, dass kompetitive sportliche Aktivitäten das SCD-Risiko um das Fünffache erhöhen, und empfehlen daher, dass ARVC-Patienten nicht an Wettkampf- und Ausdauersport teilnehmen sollen und überhaupt auf athletische Aktivitäten ausser Freizeitsport von niedriger Intensität verzichten sollten. Da Betablocker anstrengungsinduzierte Kammerarrhythmien vermindern, wird für alle ARVC-Patienten unabhängig vom Vorliegen von Arrhythmien eine Behandlung mit Betablockern empfohlen. Für 2018 kündigte Saguner einen auf Registerdaten dies- und jenseits des Atlantiks basierenden ARVC-SCD-Risikokalkulator an.

**Halid Bas**

Quelle: «Risk stratification for sudden death 2017». Gemeinsame Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaften für Kardiologie (SGK) und für Herz- und thorakale Gefässchirurgie (SGHC), 7. bis 9. Juni 2017 in Baden.

### Referenzen:

1. Bardy GH et al.: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
2. Køber L et al.: Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221–1230.
3. Priori SG et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867.
4. Spezzacatene A et al.: Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002149.
5. Halliday BP et al.: Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2017; 135: 2106–2115.
6. Dagues N et al.: Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J* 2013; 34: 1964–1971.
7. Zaman S et al.: Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention. *Circulation* 2014; 129: 2426–2435.
8. Probst V et al.: Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635–643.
9. Gourraud JB et al.: Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110: 188–195.
10. Kawata H et al.: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations – long-term prognosis after initiation of medical treatment. *Circ J* 2016; 80: 1907–1915.
11. Wilde AAM et al.: Channelopathies, genetic testing and risk stratification. *Int J Cardiol* 2017; 237: 53–55.
12. Elliott PM et al.: 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* 2014; 35: 2733–2779.
13. Maron BJ et al.: What do patients with hypertrophic cardiomyopathy die from? *Am J Cardiol* 2016; 117: 434–435.
14. Sugrue A et al.: Utility of T-wave amplitude as a non-invasive risk marker of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart* 2017; 4: e000561.
15. Corrado D et al.: Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 2015; 132(5): 441–453.
16. Goeneweg JA et al.: Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 437–446.