



DHKT Dresden
24. JANUAR 2020
Satelliten-Symposium

DAS DICKE HERZ – ALLES ANDERE ALS MAINSTREAM

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME 

DAS DICKE HERZ – ALLES ANDERE ALS MAINSTREAM

Die Dresdner Herzkreislauf-Tage (DHKT) – der drittgrößte kardiologische Kongress Deutschlands – zogen auch in diesem Jahr wieder zahlreiche Besucher an. Vom 24. bis 26. Januar 2020 trafen sich 800 Teilnehmer, um sich über wissenschaftliche und klinisch-relevante Themen rund um die Herzmedizin auszutauschen. Auch diesmal begeisterten die Referenten mit hervorragenden Beiträgen aus Wissenschaft und Praxis. In einem von Sanofi-Genzyme unterstützten Symposium am 24. Januar standen die Bildgebung, die elektrokardiografische Diagnostik und die Therapie beim hypertrophen Herz im Mittelpunkt. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Erkrankung Morbus Fabry. Die wichtigsten Inhalte des Symposiums haben wir hier für Sie zusammengefasst.

Diagnostik

DAS WANDVERDICKTE HERZ – WAS STECKT DAHINTER?

Das hypertrophe Herz ist in den vergangenen Jahren in der Kardiologie stärker in den Fokus gerückt. Gründe hierfür sind u.a. bessere diagnostische Tools, die eine Aufklärung genetischer Ursachen ermöglichen, und neue zielgerichtete Therapieansätze, z. B. bei den Amyloidosen. Über geeignete Methoden zur Differenzialdiagnostik bei Hypertrophien des Herzens berichtete Prof. Dr. med. Monica Patten vom Universitären Herzzentrum in Hamburg.

Zu Beginn stellt sich immer die Frage – wann muss eine Herzwandverdickung eigentlich genauer abgeklärt werden? Nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* sollte eine weitergehende Untersuchung bei jeder linksventrikulären Hypertrophie mit einer Größe > 15 mm durchgeführt werden, sofern keine Aortenstenose oder arterielle Hypertonie vorliegt [ESC 2014].

Ursache meist genetisch

Häufig spielen im betroffenen Patientenkollektiv Genmutationen eine große Rolle, so sind in 40–60 % der Fälle Mutationen in einem Sarkomer-Protein ursächlich für die Hypertrophie, auch bei Glykogenspeichererkrankungen (u. a. Morbus Fabry) und der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) liegt eine genetische Ursache vor. Speziell für lysosomale Speicherkrankheiten gibt es kostengünstige Trockenbluttests (*Dried Blood Spot*, DBS) zur Abklärung einer Verdachtsdiagnose. Mittlerweile lassen sich solche Mutationen mittels *Next Generation Sequencing* relativ schnell identifizieren.

Patten erläuterte den Prozess der Diagnosestellung bei Patienten mit Herzwandverdickung an drei Fällen aus der Praxis. Ausgehend vom Befund einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) in der Echokardiografie müssten weitere Schritte unternommen werden, um die Ursache zu klären, so Patten. Eine ausführliche Anamnese sei wichtig, um Begleitsymptome oder familiäre Vorbelastungen aufzudecken. Ein zentrales Diagnose-Tool ist außerdem die kardiale Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT). Hiermit lassen sich typische Merkmale einzelner Erkrankungen identifizieren. Bei sarkomeren Mutationen ist dies beispielsweise ein septales midventrikuläres *Late Gadolinum Enhancement* (LGE).

Bei einer ATTR Amyloidose findet sich häufig ein transmurales LGE, während bei Morbus Fabry ein inferolaterales LGE typisch ist. Wichtige Hinweise liefern auch die T1- und T2-Relaxationszeiten. Während bei sarkomeren Mutationen keine Veränderungen bei der T1- und T2-Zeit auftreten, ist die T1-Zeit bei einer ATTR Amyloidose häufig erhöht, bei Morbus Fabry hingegen vermindert (Abbildung 1). Ergänzend zur Bildgebung sollte bei einer unklaren hypertrophen Kardiomyopathie in jedem Fall auch eine Laboranalyse durchgeführt werden. Sie ermöglicht die Messung wichtiger Parameter, die auf die zugrunde liegende Erkrankung hinweisen.

Differenzialdiagnostik ermöglicht gezielte Therapie

Doch warum ist es so wichtig, herauszufinden, welche Ursache für die Hypertrophie vorliegt? Inzwischen, so erklärte Patten, gibt es unterschiedliche Therapieansätze, die speziell auf die Behandlung von Mutationen in Sarkomer-Proteinen, ATTR Amyloidose oder Morbus Fabry zugeschnitten sind. So befindet sich für die zielgerichtete Therapie bei Sarkomer-Mutationen derzeit ein Myosin-Inhibitor in der klinischen Entwicklung. Bei Amyloidose-Patienten werden bereits Transthyretin-Stabilisatoren (Chaperone) erfolgreich eingesetzt und seit 2018 sind außerdem RNA-basierte Wirkstoffe zur Transthyretin-Inhibierung in Europa für bestimmte Amyloidose-Patientenkollektive zugelassen. Für die Behandlung von Morbus Fabry ist die 2001 in Deutschland eingeführte Enzymersatztherapie, zum Beispiel mit Agalsidase Beta (Fabrazyme), Goldstandard. In einigen Fällen – bei Vorliegen einer ansprechenden genetischen Variante – kann auch eine Chaperon-Therapie eine Alternative darstellen, sofern die Nierenfunktion noch ausreichend hoch ist.

Bei Morbus Fabry kommt es aufgrund eines α -Galaktosidase-A-Mangels zu einem starken Anstieg von Globotriaosylceramid (Gb3 oder GL3 abgekürzt), das sich in den Körperzellen ablagert. Betroffen sind mehrere Organe, insbesondere zentrales Nervensystems (ZNS), Herz und Nieren.

Häufig kardiale Beteiligung bei Morbus Fabry

Während sich die Symptome in den Nieren gewöhnlich sehr früh manifestieren, treten Herzbeschwerden meist relativ spät auf, sind jedoch häufig: 70 % der Patienten zeigen kardiale Beschwerden und bei 50 % entwickelt sich eine LVH. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die kardiale Beteiligung heute zu den häufigsten Todesursachen bei Morbus-Fabry-Patienten (etwa 30 %) gehört, sollten die Kardiologen hier wachsam sein, betonte Patten. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie könne die LVH mindern. Bei etwa 6–12 % der Fälle mit hypertropher Kardiomyopathie handelt es sich um Morbus Fabry. Mit der Enzyersatztherapie und der Chaperon-Therapie stehen wirksame Behandlungsoptionen zur Verfügung. Jetzt gilt es, diese Möglichkeiten auch auszuschöpfen, indem die Betroffenen frühzeitig identifiziert werden.

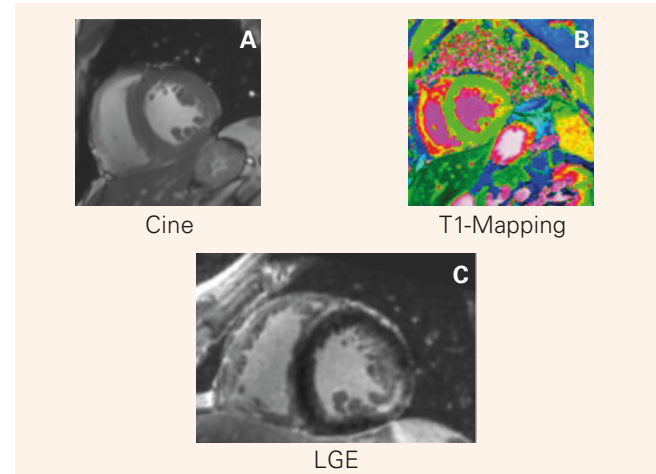


Abbildung 1: MRT eines Morbus-Fabry-Patienten. A) Kurzachsenschnitte (Cine SSFP) eines Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie. B) T1-Mapping mit reduziertem T1-Signal. C) LGE-Aufnahme mit Fibrose in inferolateraler Region. MRT: Magnetresonanztomografie, LGE: *Late Gadolinium Enhancement*, SSFP: *Steady-state Free Precession*. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christoph Tillmanns, Diagnostikum Berlin

Elektrokardiografie

DAS EKG – EIN UNTERSCHÄTZTES TOOL DER KARDIALEN DIAGNOSTIK?

Die Elektrokardiografie (EKG) gehört heute zum Standardrepertoire der kardialen Diagnostik. Prof. Dr. med. Norman Mangner vom Herzzentrum des Universitätsklinikums Dresden erläuterte in seinem Vortrag das häufig unterschätzte Potenzial dieses Diagnosewerkzeugs. Hierbei ging er auf typische EKG-Veränderungen bei unterschiedlichen Erkrankungen ein, wobei er den Fokus auf spezifische EKG-Auffälligkeiten bei Morbus-Fabry-Patienten legte.

Entscheidend für die Aussagekraft einer klinischen Messung sind die Sensitivität (die Fähigkeit, bestimmte Krankheitsmerkmale zu erkennen) und die Spezifität (die Fähigkeit, Erkrankte von Nichtkranken zu unterscheiden). Im Vergleich zur Bildgebung ist die Sensitivität eines Elektrokardiogramms (EKG) relativ niedrig. Dennoch sollte man dessen Aussagekraft nicht unterschätzen, so Mangner. Selbst wenn im EKG die Ursache von Veränderungen nicht evident ist, so besitzt es dennoch eine hohe prognostische Bedeutung. Auch könne das EKG bei einer klassischen kardialen Hypertrophie bereits Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen bieten, so Mangner weiter. Typisch bei Amyloidosen ist z. B. eine periphere Niedervoltage, die bei hypertrophen Kardiomyopathien sonst eher selten auftritt. Allerdings lässt sich eine verminderte Höhe des QRS-Komplexes nur bei etwa 50 % der AL-Amyloidose-Patienten und bei 20 % der ATTR-Amyloidose-Patienten finden. Häufiger sind bei Patienten mit Amyloidose eher unspezifische Veränderungen, wie Bradykardien oder Pseudoinfarktmuster. Ein kurzes PQ-Intervall sowie eine vorzeitige Delta-Welle können wiederum auf die Danon-Krankheit hinweisen. Auch diese Parameter sind jedoch nicht ausreichend charakteristisch, erst die Kombination verschiedener Methoden ermöglicht am Ende die Diagnose.

Nicht unbedingt einfacher stellt sich die Diagnosefindung bei Morbus Fabry dar. Mehr als 600 verschiedenen Mutationen sind inzwischen bekannt, die zu unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung führen, welche sich individuell stark unterscheiden können. Im Prinzip könne man bei Morbus Fabry im EKG alles finden, erklärte Mangner.

Mysterium PQ-Intervall

Häufig diskutiert wird das für Morbus Fabry scheinbar typische verkürzte PQ-Intervall. Erste Beobachtungen eines verkürzten PQ-Intervalls wurden bereits 1973 beschrieben [Roudebush et al. 1973], konnten in einer späteren Arbeit jedoch nicht bestätigt werden [Mehta et al. 1977]. Aktuellere Ergebnisse weisen auf einen Patientenanteil mit PQ-Zeit-Verkürzungen von etwa 16 % hin [Niemann et al. 2013]. Häufiger scheinen jedoch QRS-Verlängerungen (insbesondere bei Männern) und Hinweise auf eine LVH zu sein [Niemann et al. 2013].

Ein Vergleich von EKG-Messungen bei Morbus-Fabry-Patienten vor und während einer Enzyersatztherapie konnte schließlich mehr Licht ins Dunkel bringen.

Unter der Enzyersatztherapie verlängerte sich eine initial verkürzte P-Welle wieder, ähnlich verhielt es sich mit dem PQ-Intervall [Motwani et al. 2012]. Darüber hinaus wurde auch der QRS-Komplex bei den Patienten unter Behandlung tendenziell schmaler, was mit einer Reduktion der linksventrikulären Masse einherging [Motwani et al. 2012].

EKG-Veränderungen schon vor LVH

Bei einem Vergleich von Fabry-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium (noch ohne Zeichen einer LVH) mit einer gesunden Kohorte konnte ebenfalls gezeigt werden, dass nicht nur die PQ-Zeit, sondern vor allem die P-Welle bei den Erkrankten verkürzt ist [Namdar et al. 2011]. Die P-Welle selbst sei dabei ein deutlich besserer Marker für Morbus Fabry als das PQ-Intervall, betonte Mangner. Mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 80 % könne sehr gut vorausgesagt werden, ob es sich um einen Patienten mit Morbus Fabry handle oder nicht (Abbildung 2) [Namdar et al. 2011]. Die P-Welle korreliert darüber hinaus sehr gut mit Befunden aus der Bildgebung [Nordin et al. 2018]. Veränderungen im EKG zeigten sich also schon sehr früh im Krankheitsverlauf, noch vor einer LVH, fasste Mangner zusammen. Realität in der klinischen Versorgung ist aber auch, dass Patienten oft schon mit einer LVH zum Kardiologen kommen. EKG-Veränderungen bei einer vorhandenen LVH sind noch spezifischer. Eine verkürzte QTc-Zeit (<440 ms) und ein verkürztes P_{END} -Q-Intervall (<40 ms) zeigen mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % einen Morbus Fabry an [Namdar et al. 2012].

Frühe Diagnose des Morbus Fabry - geht noch mehr im EKG?

Zukünftig könnte eine automatisierte elektronische Auswertung der Messdaten das Potenzial der EKG zur Früherkennung noch deutlich steigern. In einem aktuellen, noch andauernden Projekt gelang es der Arbeitsgruppe um Mehdi Namdar vom *Heart Rhythm Management Centre* in Brüssel,

aus 429 automatisch erfassten Messdaten 43 signifikante Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Morbus-Fabry-Patienten herauszufiltern. Anhand ausgewählter spezifischer Parameter konnte daraus ein Score berechnet werden, der mit extrem hoher Zuverlässigkeit bereits in einem frühen Stadium die Identifizierung von Morbus-Fabry-Patienten erlaubte. Der entwickelte Algorithmus erkennt dabei auch Veränderungen, die mit dem bloßen Auge nicht wahrnehmbar sind. Eine digitale Auswertung von EKGs birgt somit ein großes, bislang nicht genutztes diagnostisches Potenzial, das in Zukunft eine Früherkennung deutlich erleichtern könnte, resümierte Mangner.

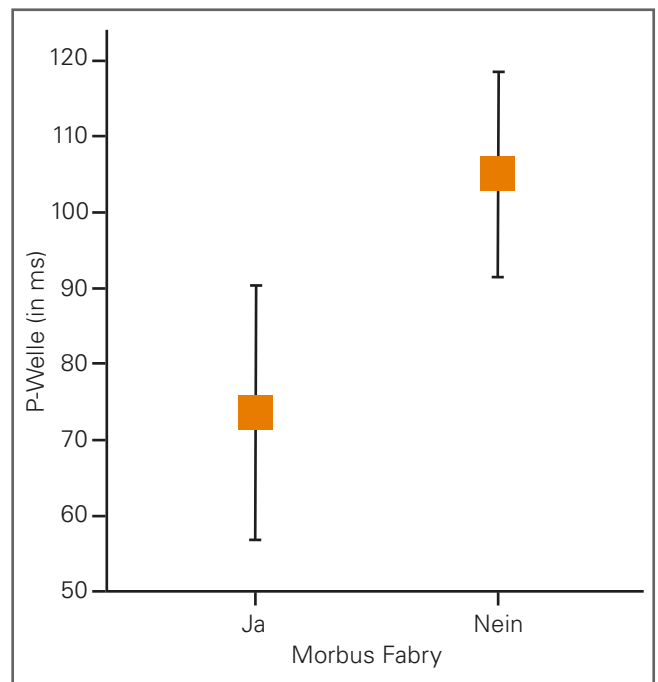


Abbildung 2: Die P-Welle ist ein geeigneter EKG-Parameter, um Morbus-Fabry-Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie zu identifizieren; modifiziert nach [Namdar et al. 2011].

Therapieführung

DIAGNOSE MORBUS FABRY – UND DANN?

Die Diagnose Morbus Fabry wird häufig erst spät gestellt. Entsprechend haben viele Patienten bereits einen langen Leidensweg hinter sich. Zu den häufig auftretenden schmerzhaften Neuropathien und anderen körperlichen Symptomen kommen oft auch psychische Beschwerden, wie z.B. Depressionen. Dr. Johannes Krämer vom Süddeutschen Kompetenzzentrum Morbus Fabry am Universitätsklinikum Ulm bot in seinem Vortrag einen umfassenden Überblick über Diagnose, Therapie und Patientenbetreuung bei Morbus Fabry.

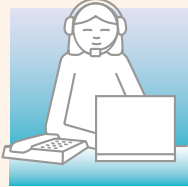
Morbus Fabry ist eine Multiorganerkrankung, wobei das ZNS, die Nieren und das Herz die wichtigsten betroffenen Organe sind. Um eine fundierte Therapieentscheidung treffen zu können, ist die Erfassung der Organbeteiligung zentral. Zur kardialen Diagnostik gehören neben der Echokardiografie das Kardio-MRT, aber auch Laboruntersuchungen. So sind z. B. das *high-sensitive Troponin T* (hsTNT) und das

N-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) wichtige Biomarker für eine kardiale Beteiligung. Eine sichere Diagnosestellung ermöglicht die Messung des Biomarkers Lyso-Gb3 (auch Lyso-GL3 genannt) im Serum. Mithilfe einer Trockenblutkarte kann Patienten, bei denen ein Verdacht auf Morbus Fabry besteht, auf einfache Weise Blut für diagnostische Tests abgenommen werden (Abbildung 3).

WAS MACHE ICH BEI EINEM MORBUS FABRY-VERDACHTSFALL?

Spezifische Diagnostik

Einfache Bestimmung der Enzymaktivität der α -Galaktosidase A, des Biomarkers Lyso-GL3 und der Genetik mittels Trockenblutkarte.



Unterlagen zur **Diagnostik-Initiative** für lysosomale Speicherkrankheiten von Archimed Life Science GmbH sind erhältlich unter der kostenfreien Servicehotline **0800 / 11 15 200** oder bei dem Sanofi Genzyme Außendienstmitarbeiter.



Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unterstützt die **Diagnostik-Initiative für lysosomale Speicherkrankheiten** von **Archimed Life Science GmbH**. Daher kann Archimed Ärzten die **Trockenblutestung kostenfrei** anbieten.

Abbildung 3: Diagnostik-Initiative für lysosomale Speicherkrankheiten.

Bei Morbus Fabry hat sich die Enzymersatztherapie als Standard etabliert. Hierfür stehen die beiden enzymatischen Wirkstoffe Agalsidase Alfa und Agalsidase Beta zur Verfügung. Der wesentliche Unterschied der beiden Präparate liegt in der Dosierung des Enzyms α -Galactosidase-A (0,2 mg/kg KG bei Agalsidase Alfa und 1 mg/kg KG bei Agalsidase Beta), wodurch sich Unterschiede bei der Infusionszeit ergeben. Die Enzymaktivität beider Präparate pro Milligramm ist im *In-Vitro*-Assay identisch, die unterschiedliche Glykosylierung mit Mannose-6-Phosphat bedingt jedoch eine bessere Aufnahme von Agalsidase Beta in den Zielort [Lee et al. 2003].

Enzymersatztherapie ist erste Wahl

Das Chaperon Migalastat bietet eine therapeutische Alternative zum Enzymersatz, sofern das körpereigene Enzym noch eine Restaktivität besitzt. Krämer betonte, dass der Wirkstoff bei Nullmutationen unwirksam sei. Nützlich ist hier ein Online-Tool, das die Zugänglichkeit (*Amenability*) der bekannten Mutationen für eine Chaperon-basierte Therapie analog zur Fachinformation auflistet. Jedoch sollte nicht jede der so als geeignet identifizierten Mutationen zwangsläufig mit Migalastat behandelt werden, ergänzte Krämer.

Chancen einer kontinuierlichen Therapie

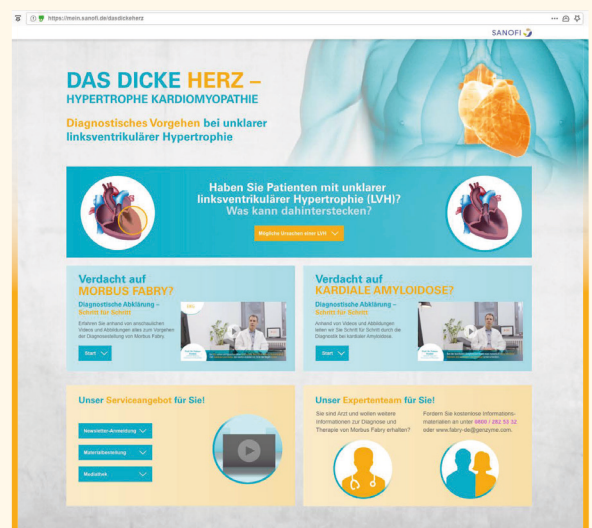
Die Diagnose Morbus Fabry bedeutet für die Patienten auch die Möglichkeit, eine kausale Therapie zu erhalten. Die klinische Verlaufskontrolle der Erkrankung nimmt während der Therapie einen hohen Stellenwert ein. Zu diesem Zweck erfolgt ein regelmäßiger (meist jährlicher) Check-up, um den Zustand von Herz, Nervensystem und Nieren zu prüfen. Ebenfalls wichtig ist die Bestimmung zentraler Laborparameter, wie z.B. des hsTNT-Werts. Auch der Lyso-Gb3-Wert spielt nicht nur bei der Diagnose von Morbus Fabry eine entscheidende Rolle, sondern ermöglicht es auch, die Wirksamkeit der Therapie zu überprüfen. So kann ein Anstieg des Lyso-Gb3 darauf hinweisen, dass die Enzymdosis nicht ausreicht, um das Substrat Gb3 abzubauen, oder dass der Patient neutralisierende *Anti-Drug Antibodies* (ADA) bildet, was die Wirksamkeit der Enzymersatztherapie einschränken kann, erklärte Krämer. Hier ist das Verhältnis von ADA zur Enzymmenge ausschlaggebend. Welche Strategie in diesem Fall zum Einsatz kommen sollte, wird unter Experten aktuell noch diskutiert. Mit einer höheren Dosis könnten die ADA „überspritzt“ werden. Erste Daten dazu sind veröffentlicht.

AUF EINEN BLICK

- Zentrale Diagnose-Tools bei Morbus Fabry sind das EKG, die Echokardiografie, das Kardio-MRT und der Trockenbluttest, der neben der Enzymaktivität auch den Fabry-Biomarker Lyso-Gb-3 und die Genetik umfasst.
- Eine verkürzte T1-Zeit und inferolaterales LGE im MRT sowie eine verkürzte P-Welle, ein verkürztes PQ-Intervall oder auch ein verkürztes P_{END} -Q-Intervall im EKG sind typische Anzeichen der Erkrankung in verschiedenen Stadien.
- Die P-Welle ist ein besserer Marker für Morbus Fabry als das PQ-Intervall für frühe Veränderungen vor einer LVH und hat somit einen diagnostischen und prognostischen Nutzen.
- Spezifische Veränderungen im EKG zeigen sich schon sehr früh im Krankheitsverlauf, noch vor einer LVH.
- Eine automatisierte elektronische Auswertung von EKG-Daten könnte ein großes Potenzial für die Früherkennung von Morbus-Fabry besitzen.
- Die Enzym-Ersatztherapie, zum Beispiel mit Agalsidase Beta (Fabrazyme), ist Goldstandard bei der Behandlung von Morbus Fabry.

Besuchen Sie die neue Website: www.dasdickeherz.de

Die Website bietet Ihnen mehr Informationen zur Diagnostik bei unklarer LVH mit anschaulichen Videos zu **kardialen Amyloidosen** und **Morbus Fabry**.



LITERATUR

ESC. Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy Eur Heart J (2014) doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. 2014

Lee K, Jin X, Zhang K, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. Glycobiology. 2003;13(4):305–313. doi:10.1093/glycob/cwg034

Mehta J, Tuna N, Moller JH, et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. Am Heart J 1977;93(6):699-705

Motwani M, Banyersad S, Woolfson P, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. Mol Genet Metab 2012;107(1-2):197-202

Namdar M, Steffel J, Vidovic M, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. Heart 2011;97(6):485-90

Namdar M, Steffel J, Jetzer S, et al. Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. Am J Cardiol. 2012;109(4):587–593. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.052

Niemann M, Hartmann T, Namdar M, et al. Cross-sectional baseline analysis of electrocardiography in a large cohort of patients with untreated Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2013;36(5):873-9

Nordin S, Kozor R, Baig S, et al. Cardiac phenotype of prehypertrophic Fabry disease. Circ Cardiovasc Imaging 2018;11(6):e007168

Roudebush CP, Foerster JM, Bing OH. The abbreviated PR interval of Fabry's disease. N Engl J Med 1973;289(7):357-8