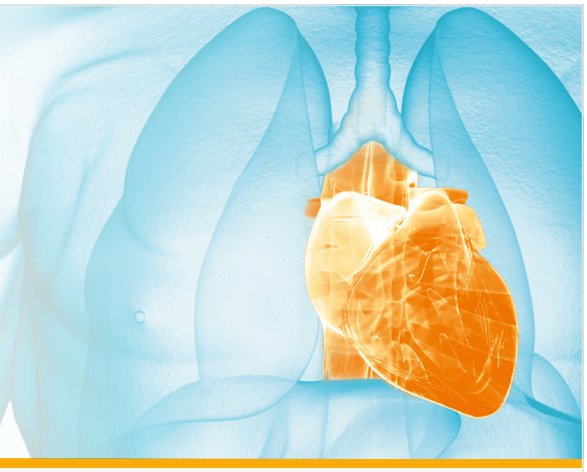
Dresdner Herz-Kreislauf-Tage 2021

Hypertrophe Kardiomyopathien: Chancen einer frühen Diagnose



Hypertrophe Kardiomyopathien und Chancen, welche Patienten eine frühe Diagnosestellung bieten können. Nachfolgend finden Sie eine Zusammenfassung der Vorträge des Symposiums von Prof. Knebel, Dr. Namdar und Dr. Pieroni.

Prof. Fabian Knebel: EKG-Veränderungen – wann muss man an Fabry denken?

Was ist der Unterschied zwischen „Kardiomyopathie“ und „Herzinsuffizienz“? Die Definition dieser Begriffe führt bei Kardiologen immer wieder zu Diskussionen.

Anstatt in diesem Zusammenhang von „Hypertrophie“ zu sprechen, sollte zunächst deskriptiv „Wandverdickung“ verwendet werden. Morbus Fabry-Patienten können bereits elektrophysiologische Auffälligkeiten bzw. morphologische Änderungen haben, auch wenn sie noch keine Symptome zeigen. Die Differentialdiagnosen der Wandverdickung können HOCM, Amyloidose, Morbus Fabry, Aortenstenose, floride Myokarditis oder Hyperaldosteronismus sein.

Morbus Fabry verläuft in drei Phasen: **Phase 1:** GL-3-Einlagerung in den Zellen;
Phase 2: Inflammation und beginnende Wandverdickung; **Phase 3:** fibrotischer Umbau mit Organdysfunktion. Diese verschiedenen Phasen der Erkrankung können zu unterschiedlichen Veränderungen im EKG führen. Typische Befunde sind u. a. Bradyarrhythmie, Vorhofflimmern, -flattern, AV-Block, Pseudoinfarkte, Repolarisationsstörungen oder auch eine verkürzte P-Welle, die eine Verminderung des $P_{END}Q$-Intervalls in bestimmten Phasen zur Folge hat.
Anhand der QTc-Zeit kann beispielsweise zwischen Amyloidose (≥440 ms + Low Voltage) und Morbus Fabry (<440 ms + kurzes $P_{END}Q$) unterschieden werden.

Bei Morbus Fabry-Patienten sind die EKG-Diagnostik und das regelmäßige Screening zwingend notwendig. Neben den kardialen Parametern sollte immer auch das ganze Spektrum der Symptomatik betrachtet werden. Siehe auch Linhart et al. (Diagnose-Algorithmus)[1] und Pieroni et al. (Red Flags bei M. Fabry)[2].

Anhand verschiedener Case-Reports von Männern im Alter von 44 – 63 Jahren wird verdeutlicht, dass auch Patienten außerhalb des durchschnittlichen Alters von 35 – 40 Jahren noch nicht zu alt für eine kardiale Erstmanifestation sind. So wird u. a. über einen 63-jährigen Mann berichtet, dessen zwei Brüder mit diastolischer Funktionsstörung und anderen Fabry-Symptomen verstarben, ohne dass Morbus Fabry erkannt wurde. Die Diagnose kann ohne Biopsie leicht durch eine Trockenbluttestung (DBS-Test) gesichert werden. Hierbei werden die Enzymaktivität der α-Galaktosidase A, die Lyso-GL3-Konzentration sowie genetische Marker untersucht.

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

PD Dr. Mehdi Namdar: Das EKG des prähypertrophen Herzens – Schädigungen nicht nur im MRT erkennen

Das EKG bei unklarer linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) erfährt in Kombination mit der Entwicklung von künstlicher Intelligenz und Machine Learning eine Renaissance.

Die GL-3-Einlagerungen beim Morbus Fabry verursachen strukturelle Veränderungen in den Zellen, die bereits früh im EKG erkennbar sind. Wegweisende Arbeiten der Mayo-Klinik zeigten, dass minimale EKG-Änderungen, die mit bloßem Auge nicht erkennbar sind, im Machine Learning mit einer späteren Herzinsuffizienz korreliert werden konnten.[3] Zudem kann mittels EKG-Index eine diastolische Dysfunktion vorausgesagt werden.

In der subklinischen, prähypertrophen Phase des Morbus Fabry mit tiefer oder noch normaler T1-Zeit ist das EKG ein wertvolles „mikroskopisches Tool“. Durch die maschinelle Verarbeitung digitalisierter EKG-Daten einer Normalpopulation und einer nicht hypertrophen Fabry-Kohorte wurden aus 429 EKG-Parametern 39 Parameter selektiert, die mit Morbus Fabry korrelieren. Eine Auswahl von 9 Parametern ging in einen EKG-Score ein, der u. a. Herzfrequenz, P-Wellen-Amplituden, P-Fläche sowie vektorkardiografische Parameter miteinander verknüpft und eine hohe diagnostische Wertigkeit besitzt (eingereicht im Int J Cardiol).

Im Gegensatz zur Echokardiografie ist das EKG nicht „operator dependent“ und gut reproduzierbar. Die geplante multizentrische Screening-Studie PREDICT soll aus der Gesamtheit von knapp 150.000 Patienten mit 85 %iger-Sensitivität und -Spezifität prähypertrophe Fabry-Patienten finden.

Das automatisierte Lesen von EKG-Daten in Kombination mit Machine Learning scheint angemessen, um frühe kardiale Beteiligung bei M. Fabry zu detektieren.
Diese sehr neue Technik wird sich im Laufe der Zeit weiterentwickeln und auch EKG-Daten mit kombinierten Indizes vergleichen.

PD Dr. Maurizio Pieroni: Kardiales Outcome – die Chancen einer frühen Therapie des Morbus Fabry

Eine Morbus Fabry-Kardiomyopathie manifestiert sich in allen Typen von Herzzellen und schreitet unbehandelt voran. Die Pathogenese von Morbus Fabry wird über die Glykolipid-Speicherung hinaus auch durch Inflammation und Fibrose getrieben. Bei kardialen Varianten kann es zur Fibrose kommen, bevor sich eine LVH entwickelt. Für das Staging und die Diagnose einer Fabry-Kardiomyopathie ist ein cMRT gut geeignet.[2]

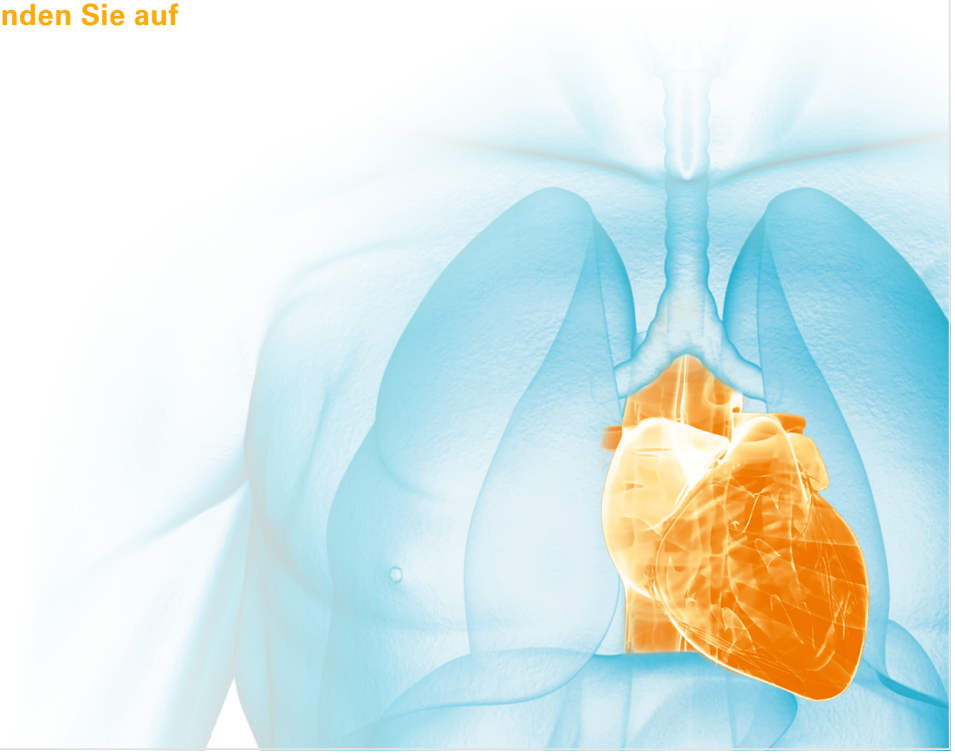
Bereits 2009 zeigten Weidemann et al., dass die Wirksamkeit der Enzymersatztherapie (ERT) signifikant höher ist, wenn Patienten früh, d. h. noch vor Entwicklung einer Fibrose, therapiert werden.[4] Für einen frühen Therapiebeginn spricht auch die Langzeituntersuchung von Germain et al. mit Agalsidase beta: Patienten mit geringer Herzbeteiligung bzw. guter Nierenfunktion haben im beobachteten 10-Jahres-Zeitraum eine sehr gute Chance für eine Stabilisierung ihres Gesundheitsstatus.[5]

Zur Bestätigung dieser Literaturdaten berichtet Pieroni über einen Fall aus seiner Praxis: ein 23-jähriger Morbus Fabry-Patient mit Nachweis von Glykolipid-Ablagerungen in einer Endomyokardbiopsie ist seit 20 Jahren unter ERT mit Agalsidase beta und hat seither keine Anzeichen für linksventrikuläre Hypertrophie und Fibrose, ein nur mild reduziertes T1 und keine kardiovaskulären Events.

Die orale Chaperon-Therapie stellt eine weitere Therapieoption dar, sofern eine geeignete Mutation vorliegt. Real-World-Daten von Müntze et al.[6] ergaben eine Verbesserung der kardialen Hypertrophie unter Chaperon-Therapie, allerdings auch einen Verlust an Nierenfunktion. Mögliche Erklärungen sind, dass der In-vitro-GLP-HEK-Test auf Amenability bei einzelnen Mutationen von der klinischen Realität abweicht und der Blutdruck.

Die Aufzeichnungen der Vorträge finden Sie auf unserer eAcademy.

Zu den Vorträgen



Literatur

1. Linhart A et al., Eur J Heart Fail 2020;22(7):1076–1096.
2. Pieroni M et al., J Am Coll Cardiol 2021;77(7):922–936.
3. Attia ZI et al., Nat Med 2019;25(1):70–74.
4. Weidemann F et al., Circulation 2009;119(4):524–529.
5. Germain DP et al., J Med Genet 2015;52(5):353–358.
6. Müntze et al., Clin Pharmacol Ther 2019;105(5):1224–1233.
7. Lenders et al., Clin Pharmacol Ther 2020;108(2):326–337.

MAT-DE-2103189 (V1.0) 06/21