

Diplomarbeit

**Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei PatientInnen mit
Hypertropher Kardiomyopathie**

eingereicht von

Sebastian Monitzer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Abteilung Kardiologie**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Nicolas Verheyen

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Univ. et scient. med. Peter Rainer

Graz, 05.04.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.04.2022

Sebastian Monitzer eh

Vorwort und Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich im Laufe meines Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Großer Dank gilt meinen Diplomarbeitbetreuern Priv.-Doz. DDr. Nicolas Verheyen und Priv.-Doz. DDr. Peter Rainer, für ihre großartige Betreuung und Begleitung durch den gesamten Prozess dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinen Eltern herzlich bedanken, die mir durch ihre Unterstützung das Medizinstudium erst ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

VORWORT UND DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	XII
ABSTRACT	XIII
INHALTSVERZEICHNIS	III
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	14
1.1 Grundlagen	14
1.1.1 Sarkomerische Hypertrophe Kardiomyopathie	16
1.1.1.1 Epidemiologie	16
1.1.1.2 Ätiologie	17
1.1.1.3 Pathophysiologie	20
1.1.1.4 Klinik und Diagnostik	22
1.1.1.4.1 Elektrokardiogramm (EKG)	22
1.1.1.4.2 Echokardiographie	24
1.1.1.4.3 N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)	26
1.1.1.4.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)	28
1.1.1.4.5 Computertomographie (CT)	28
1.1.1.4.6 Belastungstests	29
1.1.1.4.7 Myokardbiopsie	29
1.1.1.4.8 Genetische Tests	29
1.1.1.5 Therapie und Prognose	30
1.1.1.5.1 Medikamentöse Therapie	30
1.1.1.5.2 Invasive Therapie	32
1.1.1.5.3 Septumreduktionstherapie	32
1.1.1.5.4 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)	34
1.1.1.5.5 Organtransplantation	36
1.1.1.6 Komplikationen	37
1.1.1.6.1 Vorhofflimmern (VHF)	37
1.1.1.6.2 Thromboembolische Ereignisse	37
1.1.1.6.3 Plötzlicher Herztod (SCD)	39
1.1.1.7 Mortalität	41
1.1.2 Kardiale Amyloidose	43
1.1.2.1 Typen der Amyloidose und ihre Epidemiologie	43
1.1.2.1.1 Leichtketten Amyloidose (AL-Amyloidose)	44
1.1.2.1.2 ATTR-Amyloidose	45
1.1.2.1.3 Familiäre oder Hereditäre Amyloidose (ATTRv-Amyloidose)	45
1.1.2.1.4 Wildtyp-TTR-Amyloidose (ATTRwt-Amyloidose)	45
1.1.2.2 Pathophysiologie	46
1.1.2.2.1 Leichtketten Amyloidose (AL-Amyloidose)	46

1.1.2.2.2	ATTR-Amyloidose	47
1.1.2.2.3	Hereditäre Amyloidose (ATTRv)	47
1.1.2.2.4	Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTRwt)	48
1.1.2.3	Klinik und Diagnostik	49
1.1.2.3.1	Elektrokardiographie (EKG)	51
1.1.2.3.2	Echokardiographie	52
1.1.2.3.3	N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)	53
1.1.2.3.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	53
1.1.2.3.5	Kardiale Biomarker	54
1.1.2.4	Therapie	55
1.1.2.4.1	Herzinsuffizienztherapie	56
1.1.2.4.2	Device-Therapie	57
1.1.2.4.3	Spezifische Therapie der AL-Amyloidose	57
1.1.2.4.4	Spezifische Therapie der ATTR-Amyloidose	58
1.1.2.4.5	Spezifische Therapie der senilen ATTR-Amyloidose	58
1.1.2.5	Komplikationen	59
1.1.2.6	Mortalität	60
2	MATERIAL UND METHODEN	62
2.1	Studiendesign und Studienpopulation	62
2.2	Datengrundlage	63
2.3	Rekrutierungsverfahren	63
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien	63
2.4.1	Einschlusskriterien	63
2.4.2	Ausschlusskriterien	63
2.5	Erhobene Variablen	64
2.6	Statistische Methode	64
2.7	Ethik-Kommission	65
2.8	Datenschutz	65
3	ERGEBNISSE – RESULTATE	66
3.1	Klinische Charakteristika	66
3.2	Vergleich zwischen HCM und Amyloidose	67
4	DISKUSSION	74
5	LITERATURVERZEICHNIS	77

Glossar und Abkürzungen

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
AL-Amyloidose	Leichtketten Amyloidose
ANP	atrial natriuretic peptide
ATTRv-Amyloidose	Hereditäre Amyloidose
ATTRwt-Amyloidose	Wildtyp-ATTR-Amyloidose
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain natriuretic peptide
CK	Kreatininkinase
CK-Mb	Kreatininkinase muscel-brain type
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
GLS	global longitudinal strain
HbA1c	Hämoglobin A1c
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter EF
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
HTX	Herztransplantation
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac event
MRT	Magnetresonanztomographie
MYBPC3	Myosin Binding Protein C
MYH7	β-Myosin Heavy Chain
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt

NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PTSMA	perkutane transluminale septale Myokardablation
SCD	sudden cardiac death
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTR	Transthyretin
VHF	Vorhofflimmern

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Alter bei der Diagnose von HCM. Sarkomerische und idiopathische HCM treten am häufigsten im Altersbereich zwischen 1 und 55 Jahren auf, wobei die Prävalenz mit dem Alter steigt. Spezifische Ursachen der HCM treten am häufigsten im Alter von < 1 Jahren und > 55 Jahren auf. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie. (10) Abbildung aus (10).
..... 15
- Abbildung 2: Zeigt das Verhältnis von klinisch diagnostizierten und nicht diagnostizierten Fällen. Nur 10% der Fälle werden klinisch identifiziert und nur 6% der diagnostizierten PatientInnen werden auch symptomatisch. (14) In Anlehnung an (14). 16
- Abbildung 3: Bei Erwachsenen und Jugendlichen ist eine Mutation in Genen, die für Sarkomerproteine kodieren, die häufigste Ursache (40-60%) der HCM. FHLI, Four and a half LIM domains protein; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy; MERFF, myoclonic epilepsy with ragged red fibres; LEOPARD, lentiginos; CFC, cardiofaciocutaneous; ATTR, Amyloidose Transthyretin Typ; AL, amyloid Leichtkette; TTR, Transthyretin. (2) In Anlehnung an (2). 18
- Abbildung 4: Gene, die bei HCM eine Rolle spielen. Mittlerweile wurden 20 Gene mit der HCM in Verbindung gebracht. Die häufigsten sind die β -Myosin Heavy Chain (MYH7) und das Myosin Binding Protein C (MYBPC3). HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie. (4) Abbildung aus (4). 20
- Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit von fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) in den drei hämodynamischen Untergruppen. Der Anteil der PatientInnen, die eine schwere Herzinsuffizienz entwickeln, ist bei PatientInnen mit nichtobstruktiver Form deutlich geringer. NYHA, New York Heart Association. (24) In Anlehnung an (24). 21
- Abbildung 6: Vergleich zweier Modelle zur Einschätzung des Risikos eines plötzlichen Herztodes und der Indikation für die Implantation eines Defibrillators (ICD). ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. (9) Abbildung aus (9). 35
- Abbildung 7: Management-Algorithmus bei HCM. SD, sudden death; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. (5) In Anlehnung an (5). 36
- Abbildung 8: Hypothetischer Mechanismus, durch den thromboembolische Ereignisse bei Hypertropher Kardiomyopathie erklärt werden könnten. AF, Vorhofflimmern; LA, linker Vorhof; LGE, Late Gadolinium Enhancement; LV, linker Ventrikel; LVEF, LV-Ejektionsfraktion; LVOT, LV-Outflow-Trakt. (37) Abbildung aus (37). 38
- Abbildung 9: Wichtige klinische Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes bei Erwachsenen einhergehen. SCD, plötzlicher Herztod; NSVT, Non-sustained ventricular tachycardia; ECG, Elektrokardiogramm; BPM, beats per minute; TTE, transösophageale Echokardiographie; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; LVOTO, linkventrikuläre Ausflusstraktsobstruktion; LA, linker Vorhof; AF, Vorhofflimmern. (2) Abbildung aus (2). 40

Abbildung 10: Sterberisiko aufgrund von HCM. Rückgang der Sterblichkeit in den letzten 50 Jahren. Der Zeitraum umfasst verschiedene Behandlungsepochen. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. (5) In Anlehnung an (5).	41
Abbildung 11: Häufigste Subtypen der systemischen Amyloidose mit kardialer Beteiligung. AL, Leichtketten Amyloidose; ATTRwt, Wildtyp-ATTR-Amyloidose; ATTRv, hereditäre Amyloidose. (41) Abbildung aus (41).	51
Abbildung 12: Algorithmus zur Diagnostik der Amyloidose. BNP, natriuretisches Peptid; CMR, kardiale Magnetresonanztomographie; Echo, Echokardiographie; EKG, Elektrokardiogramm. EKG, Elektrokardiogramm; BNP, brain natriuretic peptide; CMR, Herz MRT. (40) Abbildung aus (40).	55
Abbildung 13: Kaplan-Meier Schätzung des Überlebens, dargestellt nach der zugrunde liegenden Ursache der Herzinsuffizienz und der Subtypen der kardialen Amyloidose. AL-CM, AL-kardiale Amyloidose; ATTRwt-CM, ATTR-Wildtyp-Kardiomyopathie; dCMP, dilatative Kardiomyopathie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; HHD, hypertensive Herzerkrankung; IHD, ischämische Herzerkrankung; VHD, valvuläre Herzerkrankung. (42) Abbildung aus (42).	61
Abbildung 14: Die 121 PatientInnen konnten in 65 (54%) PatientInnen mit HCM und 56 (46%) PatientInnen mit kardialer Amyloidose unterteilt werden. Die 56 Amyloidose-PatientInnen ergaben sich aus 48 TTR- und 8 AL-PatientInnen. Von den 65 HCM-PatientInnen hatten 39 PatientInnen eine genetisch gesicherte sarkomerische HCM. Die restlichen 26 PatientInnen wiesen eine Hypertrophe Kardiomyopathie ohne Mutationsnachweis auf. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.	62
Abbildung 15: Aufteilung der Studienpopulation (N=121) in 65 HCM-PatientInnen und 56 Amyloidose-PatientInnen. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.	66
Abbildung 16: Altersverteilung der Studienpopulation. Die gesamte Kohorte war im Mittel $63,73 \pm 16,47$ Jahre alt (Min: 23 Jahre; Max: 89 Jahre).	67
Abbildung 17: Alter der HCM- und Amyloidose-PatientInnen. Die Amyloidose-PatientInnen waren signifikant älter als die HCM-PatientInnen ($75,14 \pm 9,014$ vs. $53,54 \pm 15,234$ Jahre; $p < 0,001$). HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.	68
Abbildung 18: NT-proBNP-Werte der HCM- und Amyloidose-PatientInnen. Die Amyloidose-PatientInnen hatten signifikant höhere NT-proBNP-Werte (3020 (1623, 5100) vs. 593 (202, 1429); $p < 0,001$). HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.	69
Abbildung 19: Grund der ungeplanten Hospitalisierungen. Im beobachteten Zeitraum wurden bei 16 PatientInnen, 19 ungeplante Hospitalisierungen beobachtet. Vier PatientInnen wurden dabei zweimal hospitalisiert.	71
Abbildung 20: Todesfälle im beobachteten Zeitraum. Alle vier Todesfälle wurden bei den Amyloidose-PatientInnen beobachtet. Zwei Todesfälle nach septischen Zustandsbild, Ein Todesfall im Zusammenhang mit einem Myelom bei Amyloidose, Ein SCD. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.	72

Abbildung 21: Häufigkeit kardiovaskulärer Events bei HCM- und Amyloidose-PatientInnen im beobachteten Zeitraum. Im Vergleich signifikant ($p=0,027$) mehr Events bei den Amyloidose-PatientInnen. Bei 25% der Amyloidose-PatientInnen wurde ein MACE beobachtet. Bei den HCM-PatientInnen hingegen nur bei 9,2%. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; MACE, major adverse cardiac events. 73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der HCM- und Amyloidose-PatientInnen im Vergleich.	70
Tabelle 2: Häufigkeit der kardiovaskulären Events (MACE) bei HCM- und Amyloidose-PatientInnen.	73

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und die kardiale Amyloidose sind vergesellschaftet mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate sowie einer Häufung kardiovaskulärer Events. Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz sowie die Ursachen der Krankenhausaufenthalte bei HCM- und Amyloidose-PatientInnen zu vergleichen.

Methoden

Es wurden die Daten von PatientInnen, die von 2019-2020 in das HCM-Register des Universitären Herzzentrums Graz (Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich) aufgenommen wurden, erhoben. 121 PatientInnen, die eine genetisch gesicherte Diagnose einer sarkomerischen hypertrophen Kardiomyopathie, oder eine gesicherte Diagnose ohne Mutationsnachweis für eine HCM, oder eine kardiale Amyloidose vorwiesen, wurden in die Studie inkludiert. Anschließend wurde das Auftreten von ungeplanten/akuten Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ursachen bestimmt.

Ergebnisse

Die 121 PatientInnen wurden durchschnittlich $1,1 \pm 0,5$ Jahre lang beobachtet. Dies entspricht 133,1 Patientenjahren. In dem beobachteten Zeitraum zeigten sich insgesamt 19 ungeplante Hospitalisierungen bei 16 PatientInnen (13,2% der Studienpopulation). Der häufigste Grund einer ungeplanten Hospitalisierung war die kardiale Dekompensation (9/19; 47,4% aller Hospitalisierungen), gefolgt von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzrhythmusstörung (3/19; 15,8% aller Hospitalisierungen). Insgesamt wurden bei 20 (16,5%) PatientInnen ein major adverse cardiac event (MACE) beobachtet. MACE waren bei Amyloidose-PatientInnen signifikant häufiger als bei HCM-PatientInnen (25% vs. 9%, $p=0,027$)

Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit eine signifikant höhere Hospitalisierungsrate und signifikant häufigeres Auftreten von kardiovaskulären Events bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose im Vergleich zu HCM-PatientInnen aufgezeigt werden. Bei einem Viertel der Amyloidose-PatientInnen trat innerhalb eines Jahres ein kardiovaskuläres Event auf.

Abstract

Background

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and cardiac amyloidosis are associated with an increased cardiovascular risk. The aim of this study was to compare the rate of cardiovascular events between patients with cardiac amyloidosis and HCM.

Methods

Data were collected from patients enrolled in the Graz HCM Registry of the University Heart Center Graz (Medical University Graz, Graz, Austria) from 2019-2020. 121 patients with a genetically confirmed diagnosis of sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, or a confirmed diagnosis without mutational evidence of HCM, or cardiac amyloidosis, were included. The rate of unplanned/acute hospitalizations due to cardiovascular causes was then determined.

Results

The 121 patients were followed for an average of 1.1 ± 0.5 years which corresponds to 133.1 patient-years. During the observational period, a total of 19 unplanned hospitalizations occurred in 16 patients (13.2% of the study population). The most common reasons for unplanned hospitalization were cardiac decompensation (9/19; 47.4% of all hospitalizations), followed by hospitalizations due to cardiac arrhythmia (3/19; 15.8% of all hospitalizations). A total of 20 (16.5%) major adverse cardiac event (MACE) were observed. Comparison between HCM and amyloidosis patients showed significantly more MACE in the amyloidosis patients (25% vs. 9%, $p=0.027$).

Conclusion

In summary, this work demonstrated a significantly higher hospitalization rate and significantly higher occurrence of cardiovascular events in patients with cardiac amyloidosis compared to HCM patients. In just over one year, a quarter of amyloidosis patients had a cardiovascular event.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist definiert als Wandverdickung/Hypertrophie des linken Ventrikels, die nicht allein durch abnorme Nachlasterrhöhung wie bei Hypertonie oder Valvulopathien erklärt werden kann. (1,2) Die linksventrikuläre Hypertrophie ist typischerweise asymmetrisch ausgeprägt und hauptsächlich ist das interventrikuläre Septum von der Hypertrophie betroffen. Die asymmetrische Hypertrophie des linken Ventrikels ist jedoch nicht spezifisch für die HCM. Eine Asymmetrie wird ebenfalls bei der Hypertensiven Kardiomyopathie beobachtet. Bei kardialen Speichererkrankungen, die ebenfalls zum Bild einer HCM führen können, tritt die Wandverdickung eher symmetrisch auf und kann auch den rechten Ventrikel betreffen. (2)

Robert Teare veröffentlichte 1958 eine Reihe von Fällen von asymmetrischer Hypertrophie des Herzens bei jungen Menschen, die an einem plötzlichen Tod verstarben. (3) Somit stammt die erste moderne Beschreibung der HCM aus dem Jahr 1958. Anschließend waren es Dr. Eugene Braunwald und Kollegen, denen es gelungen ist, die histologischen Aspekte, die klinische Präsentation und die Therapie dieser Erkrankung in den frühen 1960er Jahren zu beschreiben. (4) Damals wurde die Erkrankung noch idiopathische hypertrophe Subaortenstenose genannt. (5) Des Weiteren wurde von einer schlechten Prognose beziehungsweise einer verringerten Lebenserwartung berichtet. Mit den aktuell verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Mitteln ist jedoch bei den meisten PatientInnen eine normale bis nahezu normale Lebenserwartung ohne die Notwendigkeit größerer therapeutischer Interventionen zu erwarten. (6) (7)

Obwohl eine nahezu normale Lebenserwartung zu erwarten ist, ist die HCM die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod (SCD) bei jungen Erwachsenen. (8)

Die HCM ist durch eine ausgeprägte Variabilität in der morphologischen Ausprägung und im Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Abhängig von der Mutation gibt es Unterschiede in der familiären Übertragung, dem Grad der Hypertrophie und der Prognose der Krankheit. (4) In mehr als der Hälfte der Fälle wird die Erkrankung als autosomal-dominanter Erbgang vererbt, der durch Mutationen in Genen verursacht wird, die für sarkomerische Proteine kodieren. (siehe Abbildung 3)

Eine Untergruppe der Fälle wird durch Mutationen in nicht sarkomerischen Genen oder durch systemische Erkrankungen wie Amyloidose verursacht, die eine kardiale Hypertrophie verursachen. Diese weisen meist besondere nicht-kardiale klinische Merkmale auf und erfordern eine gezielte Behandlung sowie eine gezielte medikamentöse Therapie.

(2)

Genetische Ursachen für die HCM, die nicht durch eine sarkomerische Mutation ausgelöst wird, wurden bei 25% der Kinder mit HCM in einem US-amerikanischen Register beobachtet. Die Mehrheit stand im Zusammenhang mit angeborenen Stoffwechselstörungen (Morbus Pompe), neuromuskulären Störungen (Friedreich-Ataxie) und Fehlbildungssyndromen (Noonan-Syndrom). Bei den Erwachsenen PatientInnen ist der Anteil an Stoffwechselerkrankungen geringer, umfasst aber Stoffwechselspeicherkrankheiten wie Marbus Danon (LAMP2-Gen), die Fabry-Krankheit (GLA-Gen), die Hypertrophie des linken Ventrikels im Zusammenhang mit dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom (PRKAG2-Gen), die familiäre/hereditäre Amyloidose (TTR-Gen) und mitochondriale Kardiomyopathien (siehe Abbildung 1).

Die Erkennung der verschiedenen Ätiologien ist besonders wichtig, da nur so ein spezifisches Management und eine spezifische Therapie eingeleitet werden können. (9)

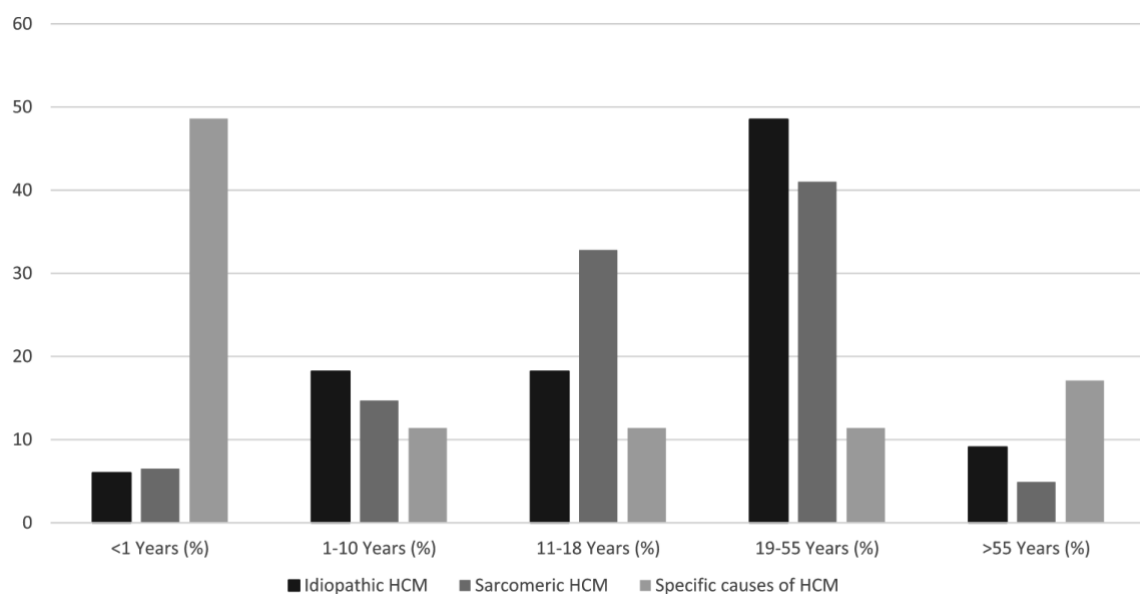


Abbildung 1: Alter bei der Diagnose von HCM. Sarkomerische und idiopathische HCM treten am häufigsten im Altersbereich zwischen 1 und 55 Jahren auf, wobei die Prävalenz mit dem Alter steigt. Spezifische Ursachen der HCM treten am häufigsten im Alter von < 1 Jahren und > 55 Jahren auf. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie. (10) Abbildung aus (10).

1.1.1 Sarkomerische Hypertrophe Kardiomyopathie

1.1.1.1 Epidemiologie

Obwohl die HCM früher als selten galt, wird sie heute als eine der häufigsten erblichen Herzerkrankungen angesehen. Eine Reihe von epidemiologischen Studien schätzt, dass die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bei 1:500 liegt. (11) Neuere Schätzungen, die genetische und bildgebende Diagnosemodalitäten berücksichtigen, berichten sogar von einer Prävalenz von 1:200. (12) Also ist die HCM eine deutlich häufigere Erkrankung als noch vor 50 Jahren angenommen wurde. Die Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung übersteigt die Zahl der diagnostizierten PatientInnen. Das heißt, dass eine Vielzahl an betroffenen Personen undiagnostiziert/unentdeckt bleibt und somit bleibt dieser Personengruppe ein geeignetes therapeutisches Management verwehrt. (13)

Jüngste Studien deuten darauf hin, dass etwa 20 Millionen Menschen weltweit von HCM betroffen sind, weit mehr als ursprünglich angenommen. Ebenfalls wird angenommen, dass nur 10% der Fälle klinisch identifiziert werden und nur 6% der betroffenen Personen symptomatisch werden. (14) (5) (siehe Abbildung 2)

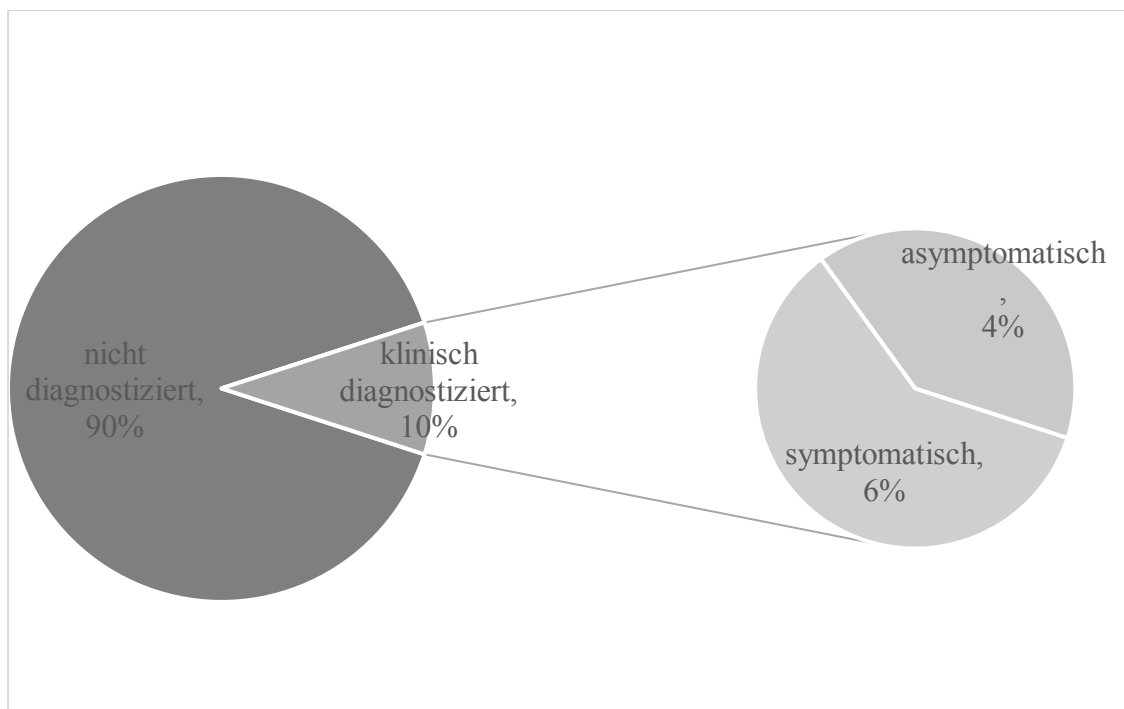


Abbildung 2: Zeigt das Verhältnis von klinisch diagnostizierten und nicht diagnostizierten Fällen. Nur 10% der Fälle werden klinisch identifiziert und nur 6% der diagnostizierten PatientInnen werden auch symptomatisch. (14) In Anlehnung an (14).

Durch das Fortschreiten der Technik in Bildgebung nehmen die Zufallsbefunde und dementsprechend die Zahl diagnostizierter HCM-PatientInnen zu. (15) Mittlerweile sind in 122 Ländern der Welt (64% der 191 Länder mit einer Bevölkerung von mehr als 500000) diagnostizierte HCM-PatientInnen bekannt. Somit handelt es sich bei der HCM um eine globale Erkrankung. (14)

Geschätzt werden 20 Millionen Betroffene weltweit und obwohl die Krankheit in vielen Ländern und unterschiedlichsten ethnischen Gruppen vorkommt und beide Geschlechter gleichermaßen betrifft, scheinen sich die klinische und phänotypische Ausprägung der Erkrankung sowie die genetischen Mutationen nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden. (5)

1.1.1.2 Ätiologie

Vor ziemlich genau 30 Jahren wurde die erste Genmutation, die in Verbindung mit der HCM steht, identifiziert. Dadurch wurde eine neue Ära der molekularen Untersuchung von HCM eingeläutet. (16) Die HCM wird meist autosomal-dominant vererbt und am häufigsten durch Mutationen in Genen, die für kardiale Sarkomerproteine kodieren, verursacht. (17) Das ist bei bis zu 60% der PatientInnen mit HCM so. (siehe Abbildung 3)

5-10% der Fälle werden durch andere genetische Mutationen verursacht, darunter vererbte Stoffwechselkrankheiten, neuromuskuläre Krankheiten, Chromosomenanomalien und genetische Syndrome. Bei circa 25-30% der HCM-PatientInnen hingegen ist die Ursache der Erkrankung nicht bekannt. Bei einigen PatientInnen ist keine genetische Ursache nachweisbar, beispielsweise PatientInnen die an Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTRwt-Amyloidose) oder Leichtketten Amyloidose (AL-Amyloidose) leiden. (2) Abbildung 3

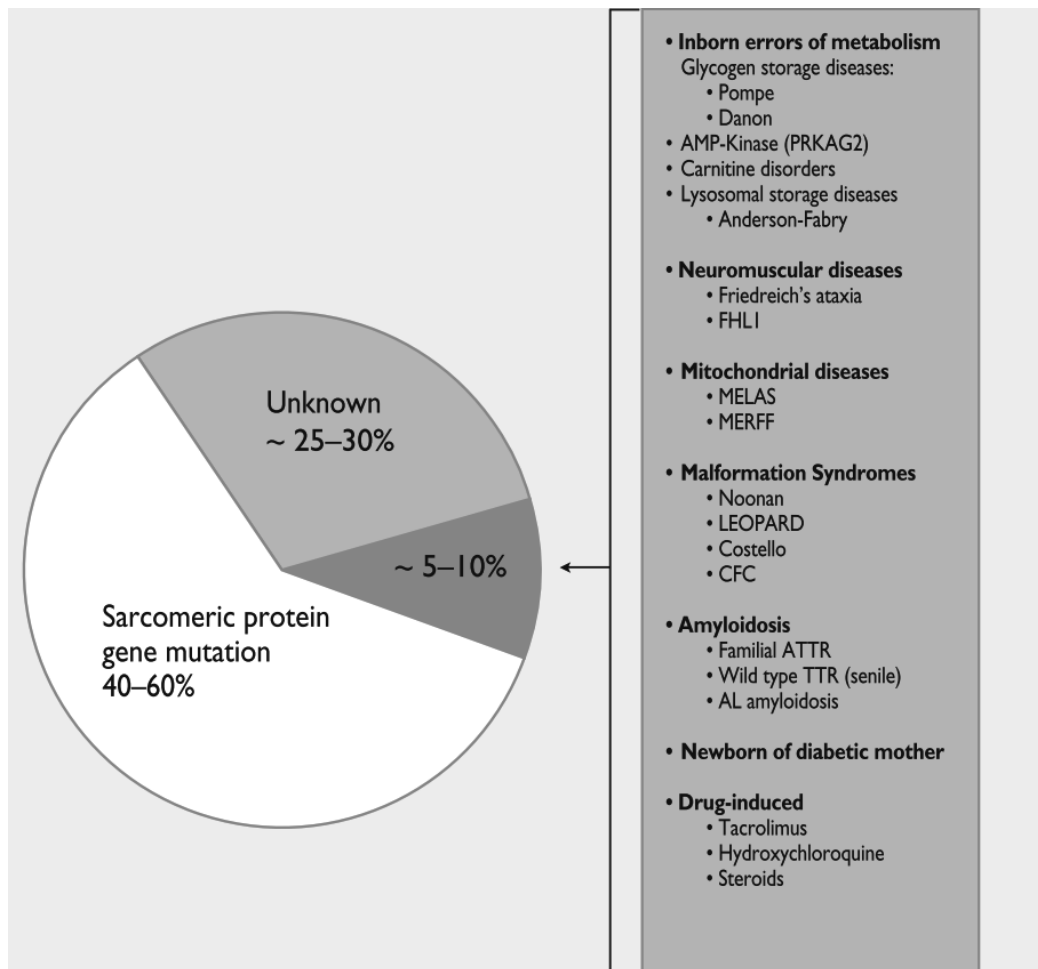


Abbildung 3: Bei Erwachsenen und Jugendlichen ist eine Mutation in Genen, die für Sarkomerproteine kodieren, die häufigste Ursache (40-60%) der HCM. FHLI, Four and a half LIM domains protein; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy; MERFF, myoclonic epilepsy with ragged red fibres; LEOPARD, lentiginos; CFC, cardiofaciocutaneous; ATTR, Amyloidose Transthyretin Typ; AL, amyloid Leichtkette; TTR, Transthyretin. (2) In Anlehnung an (2).

HCM ist mit Mutationen in einem der Gene verbunden, die für Proteine des Herzsarkomers, der Z-Scheibe und für kalziumregulierende Proteine kodieren. (18,19) Abbildung 4

Selten kommt auch eine dreifache sarkomerische Genmutation vor (0,8% Prävalenz). Diese Konstellation ist mit einer besonders ungünstigen Prognose assoziiert, die mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erklärt werden kann. Somit könnten umfassende genetische Tests in der Zukunft ein wichtiges Tool für die Risikostratifizierung der HCM sein. (20)

Insgesamt wurden mittlerweile zwanzig Gene mit der Erkrankung in Verbindung gebracht, und mehr als 2000 verschiedene Mutationen wurden bei betroffenen Personen identifiziert. Die häufigsten Gene, die mit HCM in Verbindung gebracht werden, sind jedoch die β -

Myosin Heavy Chain (MYH7) und das Myosin Binding Protein C (MYBPC3). (4)
Abbildung 4

Genetische Erkrankungen, wie Morbus Fabry, kardiale Amyloidose, Morbus Danone und Friedreich-Ataxie, können mit HCM assoziiert sein. (2)

Viele erbliche Stoffwechselkrankheiten sind mit einer linksventrikulären Hypertrophie verbunden. Die meisten dieser Erkrankungen werden autosomal rezessiv vererbt, einige wenige auch X-chromosomal. Die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Erwachsenen PatientInnen mit HCM ist die Anderson-Fabry-Krankheit, mit einer Prävalenz von etwa 0,5-1% innerhalb der Gruppe der HCM. Bei Kindern und Jugendlichen hingegen sind erbliche Stoffwechselstörungen eine häufige Ursache für HCM. (2)

Es zeigte sich auch, dass PatientInnen ohne sarkomerischer Mutation (Nicht-sarkomerische HCM) und keiner HCM in der Familienanamnese keine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen. (21)

Eine chronische Medikamenteneinnahme (Anabolika, Tacrolimus und Hydroxychloroquin) kann eine Hypertrophie des linken Ventrikels bzw. des gesamten Myokards verursachen. Jedoch kommt es selten zu einer linksventrikulären Wanddicke ≥ 15 mm. (2)

Gene	Protein	Chromosome	Frequency (%)
Myofilament genes			
<i>TTN</i>	Titin	2	1
<i>MYH7</i>	β -Myosin heavy chain	14	15–25
<i>MYH6</i>	α -Myosin heavy chain	14	1
<i>MYL2</i>	Regulatory myosin light chain	12	2
<i>MYL3</i>	Essential myosin light chain	3	1
<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C	11	15–25
<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T	1	5
<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I	19	5
<i>TPM1</i>	α -Tropomyosin	15	5
<i>ACTC</i>	Cardiac α -actin	15	1
<i>TNNC1</i>	Cardiac troponin C	3	1
Genes of Z disk			
<i>LBD3</i>	Lim domain binding 3	10	1–5
<i>CSRP3</i>	Cysteine- and glycine-rich protein 3	17	1
<i>TCAP</i>	Tcap (telethonin)	17	1
<i>VCL</i>	Vinculin/Metavinculin	10	1
<i>ACTN2</i>	Actinin, $\alpha 2$	1	1
<i>MYOZ2</i>	Myozenin 2 (calsarcin 1)	4	1
<i>NEXN</i>	Nexilin	1	<1
Calcium controlling genes			
<i>JPH2</i>	Junctophilin-2	20	1
<i>PLN</i>	Phospholamban	6	1

Abbildung 4: Gene, die bei HCM eine Rolle spielen. Mittlerweile wurden 20 Gene mit der HCM in Verbindung gebracht. Die häufigsten sind die β -Myosin Heavy Chain (MYH7) und das Myosin Binding Protein C (MYBPC3). HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie. (4) Abbildung aus (4).

1.1.1.3 Pathophysiologie

Bei den meisten PatientInnen mit sarkomerischer HCM zeigt sich ein asymmetrisches Muster der Hypertrophie des linken Ventrikels. Das interventrikuläre Septum ist hauptsächlich von der Hypertrophie betroffen. (9)

Die diastolische Dysfunktion, die häufig bei HCM-PatientInnen zu finden ist, lässt sich mittels histopathologischer Veränderungen wie Myofibrillenauflösung und Vergrößerung des interstitiellen Raumes durch Fibrosebildung erklären. (4) Bei der obstruktiven HCM

kommt es durch die Septumhypertrophie zu einer Verengung im Bereich des linken Ventrikels unterhalb der Aortenklappe, des linksventrikulären Ausflusstraktes. Wenn sich der linke Ventrikel kontrahiert und Blut durch den verengten linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) pumpt, können hohe Geschwindigkeiten entstehen, wenn nicht in Ruhe, dann doch unter Anstrengung. Häufig findet sich bei PatientInnen mit HCM eine Verlängerung der Mitralsegel. In einer Konstellation aus engem LVOT und verlängertem Mitralsegel kann das anteriore Segel der Mitralklappe durch den Venturi-Effekt in Richtung Septum gezogen werden, dieses Phänomen wird auch als SAM (systolic anterior motion) bezeichnet. Häufig geht dem Venturi Effekt während der frühen Kontraktion des linken Ventrikels ein hydrodynamischer Schub der Klappe Richtung Septum voran. (22) Hierdurch kann ein subaortaler systolischer Gradient entstehen. Ein Druckgradient ≥ 30 mmHg wird als LVOT-Obstruktion bezeichnet. (23)

Die obstruktive Form der HCM ist durch einen LVOT-Gradienten ≥ 30 mmHg definiert. Etwa ein Drittel aller HCM-Patienten weist eine LVOT-Obstruktion in Ruhe auf, ein weiteres 1/3, bei Belastung oder bei Provokationsmanövern (latente/dynamische Obstruktion). (4)

Die nichtobstruktive Form der HCM hat im Allgemeinen eine günstigere Prognose als die obstruktive Form. (4) Dies kann dadurch erklärt werden, dass PatientInnen mit nichtobstruktiver Form der HCM weniger häufig eine schwere Herzinsuffizienz im Sinne einer NYHA-Klasse III/IV entwickelten als PatientInnen mit Obstruktion des LVOT. (24), Abbildung 5

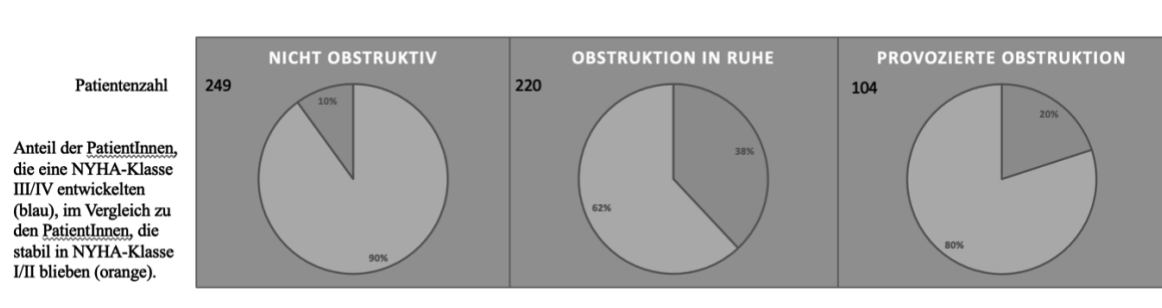


Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit von fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) in den drei hämodynamischen Untergruppen. Der Anteil der PatientInnen, die eine schwere Herzinsuffizienz entwickeln, ist bei PatientInnen mit nichtobstruktiver Form deutlich geringer. NYHA, New York Heart Association. (24) In Anlehnung an (24).

1.1.1.4 Klinik und Diagnostik

Typische Symptome sind: Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Brustschmerzen, und Synkopen. Auskultatorisch kann ein Systolikum mit punctum maximum zwischen Apex und linkem Sternalrand und bei zunehmender Intensität bei Valsalver-Manöver auf das Vorhandensein einer Obstruktion des LVOT hinweisen.

Die HCM ist definiert durch eine Wanddicke ≥ 15 mm in einem oder mehreren linksventrikulären Myokardsegmenten, die durch Nachlasterhöhung nicht erklärbar ist. Die Myokardhypertrophie kann mit einem beliebigen bildgebenden Verfahren wie Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) gemessen beziehungsweise dargestellt werden. (2) (1)

Die Häufigkeit typischer Symptome wie Belastungsdyspnoe beziehungsweise Ruhedyspnoe und Palpitationen nimmt mit dem Alter der PatientInnen zu. (9) Die HCM ist eine der wenigen kardiovaskulären Erkrankungen, die sich in jeder Lebensphase manifestieren kann. Sie kann somit vom Säuglingsalter bis ins hohe Alter diagnostiziert werden, kann aber auch in jedem Alter klinisch manifest werden und fortschreiten. (7)

Ein Ödem und eine zelluläre Infiltration des Myokards bei akuter Myokarditis können eine HCM vortäuschen. Klinik und Labor helfen bei der Diagnosestellung und somit bei der Unterscheidung. (2)

1.1.1.4.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist oft das erste diagnostische Mittel, das auf eine Veränderung des Myokards hinweisen kann. (25) Sobald der Verdacht einer HCM im Raum steht, sollte so rasch wie möglich ein EKG durchgeführt werden, da es der empfindlichste diagnostische Routinetest für die HCM ist. (26)

Obwohl die Sensitivität relativ hoch ist, fehlt es dem EKG an Spezifität. Daher sollte ein pathologisches EKG eine weitere diagnostische Maßnahme veranlassen, meist eine Bildgebung, beispielsweise durch eine Echokardiographie. (9)

Es wird empfohlen, das EKG mit einem 48-Stunden-Holter-Rhythmusmonitoring zu kombinieren, um das Risiko für einen plötzlichen Herztod oder Schlaganfall durch Erkennung von ventrikulären oder atrialen Arrhythmien (meist Vorhofflimmern) zu beurteilen. (1)

EKG-Befunde, die auf spezifische morphologische Veränderungen bei HCM hinweisen können: (1) (25)

- LV-Hypertrophiezeichen
- Pathologische Q-Zacken (≥ 40 ms Dauer, ≥ 3 mm Tiefe) in Kombination mit positiven T-Wellen in den inferior-lateralen Ableitungen. Dies kann auf eine asymmetrische linksventrikuläre Hypertrophie oder auf eine Myokardfibrose hindeuten.
- T-Wellen mit hoher negativer Amplitude (> 10 mm) in präkordialen und/oder inferioren Ableitungen können auf eine Hypertrophie des linksventrikulären Apex hindeuten.
- ST-Strecken-Hebungen in präkordialen oder lateralen Ableitungen ohne Zeichen eines Vorderwandinfarktes deuten auf ein Aneurysma im Bereich des Apex hin.
- Ein Atrioventrikulärer Block (AV-Block) ist assoziiert mit Morbus Fabry, kardialer Amyloidose und PRKAG2-Mutationen.
- Low-voltage QRS-Komplexe in Abwesenheit von Adipositas, einem Emphysem und einem Perikarderguss sind mit Amyloidose assoziiert.
- Ein Präexzitationssyndrom wird bei Morbus Danon und bei PRKAG2-Mutationen häufig beobachtet. Ein kurzes PR-Intervall ohne Präexzitation ist mit Morbus Fabry assoziiert.

Die ambulante EKG-Überwachung (Langzeit-EKG) spielt eine wichtige Rolle bei der Risikostratifizierung. Das Langzeit-EKG kann bei der Erfassung von ventrikulären Arrhythmien als Teil der Risikostratifizierung oder bei der Beurteilung von Symptomen wie Palpitationen nützlich sein. Mittels Langzeit-EKG können ventrikuläre sowie supraventrikuläre Arrhythmien und zusätzlich auch paroxysmales Vorhofflimmern detektiert werden. (2)

1.1.1.4.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnosestellung und Überwachung der HCM. Meist zeigt sich eine asymmetrische linksventrikuläre Hypertrophie, die hauptsächlich das interventrikuläre Septum betrifft. (1)

Die Dicke aller linksventrikulären Segmente, von der Basis bis zum Apex, sollte echokardiographisch gemessen werden. Die Messungen werden vorzugsweise in der parasternalen kurzen Achse mit orthogonaler Strahlenausrichtung durchgeführt, um eine schräge Anlotung zu vermeiden. Eine schiefe Anlotung kann zu einer falschen Einschätzung und damit verbundenen Messfehlern der Wanddicke führen. (1)

Eine ausgeprägte Hypertrophie des interventrikulären Septums, Anomalien der Mitralklappensegel und Papillarmuskelhypertrophien können zu einer intrakavitären Obstruktion führen und mittels Echokardiographie dargestellt werden. (1)

Die Hypertrophie kann sich auch auf die Seitenwand, auf das hintere Septum und auf den linksventrikulären Apex ausweiten. Da die Hypertrophie des Myokards an jeder Stelle, einschließlich des rechten Ventrikels auftreten kann, sollte die Verteilung und der Grad der Hypertrophie anhand standardisierter Protokolle in mehreren Projektionen dokumentiert werden. Dabei ist eine orthogonale Einstellung des Strahlenganges notwendig, um eine falsche Einschätzung der Wanddicke zu vermeiden. Vorzugsweise sollte die Messung der linksventrikulären Wanddicke in der parasternal kurzen Achse erfolgen. Dabei sollten Messungen mittels M-Mode nach Möglichkeit vermieden werden, um eine falsche Einschätzung der Hypertrophie durch eine schräge Anlotung zu vermeiden. Für die Segmentierung des Myokards sollte ein einheitliches/standardisiertes Protokoll angewandt werden. (2) Falls ein Segment unzureichend eingesehen werden kann, sollte für eine

optimale linksventrikuläre Beurteilbarkeit die Verwendung von Kontrastmittel in Betracht gezogen werden. Ist eine genaue Messung weiterhin nicht möglich, kann eine MRT Abhilfe schaffen. Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei dem linksventrikulären Apex gewidmet werden, um eine apikale Hypertrophie oder ein apikales Aneurysma nicht zu übersehen. (1) Eine Obstruktion des LVOT in Ruhe liegt bei etwa einem Drittel der HCM-PatientInnen vor. Hauptsächlich ist eine SAM der Mitralklappe dafür verantwortlich. Dieses Phänomen kann mittels zweidimensionaler Echokardiographie und M-Mode nachgewiesen werden. (1)

Nach einer Diagnosestellung sollte bei Verwandten ersten Grades im Alter von 12 bis 20 Jahren eine jährliche echokardiographische Kontrolle erfolgen. Sollten schon vor dem 12. Lebensjahr Symptome auftreten wird auch früher eine jährliche Kontrolle empfohlen. Nach vollendetem 20. Lebensjahr wird alle 3 bis 5 Jahre eine echokardiographische Untersuchung empfohlen. (4) (2) Ein Drittel der HCM-PatientInnen haben eine latente linksventrikuläre Obstruktion, die durch eine Abnahme der Vorlast und/oder Nachlast oder eine Zunahme der linksventrikulären Kontraktilität hervorgerufen werden kann. Zum Nachweis einer latenten Obstruktion wird das Valsalva-Manöver (Ausatmen mit geschlossener Stimmritze) oder die Gabe von Nitraten zur Provokation der Obstruktion verwendet. (1)

Die LVOT-Obstruktion ist definiert als ein vom Doppler abgeleiteter Spitzendruckgradient ≥ 30 mmHg, entweder in Ruhe, bei Belastung oder während eines Provokationsmanövers, wie dem Valsalva-Manöver. (1)

Ein SAM der Mitralklappe ist typischerweise mit einer Mitralregurgitation und einem exzentrischen, inferolateral gerichteten Jet vergesellschaftet. Ein zentral gerichteter Jet hingegen ist in der Regel mit endogenen Mitralklappenfehlern assoziiert. Deshalb ist zur genaueren Beurteilung der Mitralklappe und deren Anatomie eine transösophageale Echokardiographie (TEE) erforderlich. (1)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist kein zuverlässiger Parameter für die systolische Funktion bei Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Bei HCM-PatientInnen ist die LVEF in der Regel erhalten oder aufgrund zunehmender radialer Hypertrophie erhöht. Neuere echokardiographische Verfahren wie das Speckle-Tracking liefern bessere Informationen, um die systolische Funktion zu beurteilen. Eine LVEF $< 50\%$

geht häufig mit einer raschen Verschlechterung der Klinik einher und ist außerdem ein Anzeichen für eine fortgeschrittene systolische Dysfunktion. (1)

Mittlerweile wurde festgestellt, dass die globale longitudinale Dehnung (GLS) bei HCM-PatientInnen einen prognostischen Wert hat. Es wurde gezeigt, dass PatientInnen mit einem GLS-Wert $> -16\%$ eine ungünstigere Prognose aufweisen als PatientInnen mit einem GLS-Wert $< -16\%$. Es wurde auch gezeigt, dass bei GLS-Werten $> -16\%$ das Risiko für ventrikuläre Tachykardien erhöht ist sowie eine Herztransplantation (HTX) öfters vonnöten ist. (27) Ebenfalls sind GLS-Werte $> -10\%$ mit einem viermal höheren Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert als GLS-Werten $\geq -16\%$. (1) (27)

1.1.1.4.3 N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

Die Belastung der Herzwand ist der Hauptstimulus für die Synthese und Sekretion der Peptide Atriales natriuretische Peptid (ANP) und Brain natriuretic Peptide (BNP). Da viele Herzerkrankungen eine erhöhte Belastung des Herzens und somit eine Dehnung der Myozyten gemein haben, können zirkulierende natriuretische Peptide als klinische Biomarker eingesetzt werden. (30)

Das BNP-Gen, welches für das Prohormon proBNP kodiert, befindet sich auf Chromosom 1. Im Blutkreislauf entsteht durch Spaltung des proBNP schließlich das biologisch aktive BNP und das sogenannte NT-proBNP. Mittels Immunoassay können das biologisch aktive BNP und der verbleibende Teil des Prohormons, das NT-proBNP, im menschlichen Blut gemessen werden. (30)

Zu den biologischen Wirkungen der natriuretischen Peptide gehören Diurese, Gefäßerweiterung, Hemmung der Renin- und Aldosteronproduktion sowie Hemmung des Wachstums von Myozyten. Bei Mäusen wurde bei Knockout des BNP-Gens eine Entwicklung einer Myokardfibrose beobachtet und bei Überexpression des Gens kam es zu Hypotonie und Knochenfehlbildungen. (30)

Nach den Leitlinien der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) gelten BNP und NT-proBNP als die zuverlässigsten und damit wertvollsten Biomarker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz und der kardialen Dysfunktion. Ebenfalls werden die Biomarker für die

Bestimmung des Schweregrads, die Beurteilung der Prognose und dementsprechend für die Festlegung der Behandlungsstrategien herangezogen. (31)

In einer Studie wurde gezeigt, dass bei PatientInnen der New York Heart Association (NYHA)-Klasse I-IV, mit steigender NYHA-Klasse auch die BNP-Konzentration im Plasma steigt. Dies deutet darauf hin, dass die BNP-Konzentration im Plasma mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korreliert. (31) Ebenfalls korreliert die BNP-Konzentration mit einem erhöhten enddiastolischen Druck. Der enddiastolische Druck wiederum hängt stark mit einem Hauptsymptom der Herzinsuffizienz, der Dyspnoe, zusammen. Umgekehrt korrelieren BNP und NT-proBNP mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei PatientInnen mit HCM. (31)

Somit ist wenig überraschend, dass die BNP-Konzentration mit fortschreitender NYHA-Klasse zunimmt. (32)

Wie bereits erwähnt, haben BNP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel bei PatientInnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen einen prognostischen Wert. Außerdem führt eine Senkung der BNP- und NT-proBNP-Spiegel zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik der PatientInnen. (31)

Zu einem Anstieg von BNP und NT-proBNP kann es durch verschiedene Ursachen kommen, wie Herzrhythmusstörungen, ischämische Herzkrankheit und verschiedene Arten der Kardiomyopathie. (31) Beispielsweise wird bei einer Herzinsuffizienz und nach einem stattgefundenen Myokardinfarkt die ventrikuläre BNP- und NT-proBNP-Produktion stark hochreguliert. (30)

Außerdem wird BNP und NT-proBNP in der Klinik verwendet, um einerseits die Therapie von PatientInnen mit Herzinsuffizienz und Herzfunktionsstörungen zu steuern, und um andererseits die Wirksamkeit der Therapie damit überprüfen zu können. Somit sind beide Biomarker ein wichtiges Tool im Klinikalltag. Schlussendlich führt eine Therapieoptimierung zur Verbesserung des Überlebens der PatientInnen. (31)

Zusammenfassend werden BNP und NT-proBNP aufgrund ihrer wichtigen diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Rolle bei Herzinsuffizienz als Biomarker im Klinikalltag verwendet. (31)

1.1.1.4.4 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine MRT des Herzens wird bei schlechten Schallbedingungen und schlechter Visualisierung von Myokardsegmenten, insbesondere des linkventrikulären Apex und der anterolateralen Wand, für die Diagnosestellung der HCM empfohlen. (1) Außerdem ist es ein bildgebendes Verfahren mit hervorragender räumlicher Auflösung, was eine genaue Messung der linksventrikulären Wanddicke und die Erkennung von apikalen Aneurysmen, Thromben und Papillarmuskelanomalien ermöglicht. (1)

Late Gadolinium-Enhancement (LGE) bestimmt das Vorhandensein und das Ausmaß der myokardialen Fibrose. Bei etwa zwei Drittel der PatientInnen ist ein LGE nachweisbar. Typischerweise ist eine fleckige Verteilung im Bereich der Hypertrophie vorhanden und es ist auch mit einer regionalen Wandbewegungsstörung assoziiert. Das Vorhandensein von LGE bei HCM scheint auch mit ungünstiger Prognose assoziiert zu sein, einschließlich kardiovaskulärer Mortalität und Tod durch Folgen einer Herzinsuffizienz. (1)

Außerdem kann die linksventrikuläre Hypertrophie in der MRT genauer gemessen werden als in der Echokardiographie. Da die linksventrikuläre Hypertrophie einer der wichtigsten Risikomarker für SCD ist, haben die Messwerte direkte Auswirkungen auf die Risikostratifizierung. (28)

1.1.1.4.5 Computertomographie (CT)

Die Beurteilung der Herzkranzgefäße erfolgt mittels klassischer Koronarangiographie oder CT-Koronarangiographie. Neben obstruktiven atherosklerotischen Läsionen können in der CT auch intramuskuläre Gefäßverläufe, die während der Kontraktion komprimiert werden, dargestellt werden. (1)

1.1.1.4.6 Belastungstests

Die Belastungsechokardiographie liefert wichtige Informationen über die Provokation einer LVOT-Obstruktion, die in Ruhe nicht vorhanden ist (latente Obstruktion). Diagnostikum der Wahl ist die Fahrrad-Stress-Echokardiographie, während eine pharmakologische Belastung falsch positive Ergebnisse liefern kann (direkter positiv inotroper Effekt z.B. von Dobutamin) und daher bei dieser Fragestellung nicht durchgeführt werden sollte.

Außerdem liefert der Belastungstest Informationen über das Verhalten des Blutdrucks während der Belastung und über mögliche ventrikuläre Arrhythmien. (1)

1.1.1.4.7 Myokardbiopsie

Die Myokardbiopsie wird immer seltener eingesetzt, da die Diagnosestellung der HCM überwiegend auf der klinischen Beurteilung beruht. Sie wird jedoch in internationalen Richtlinien empfohlen, wenn der Verdacht auf eine infiltrative Kardiomyopathie (z.B. Amyloidose) oder Speichererkrankungen besteht und die Diagnose nicht mit anderen diagnostischen Mitteln gestellt werden kann. (1) (29)

1.1.1.4.8 Genetische Tests

Genetische Tests werden bei HCM-PatientInnen angewandt, um die ursächliche Mutation für die Erkrankung zu identifizieren. Typischerweise wird die HCM autosomal-dominant vererbt, wobei das Risiko der Vererbung auf die Nachkommenschaft bei 50% liegt. Sporadische Fälle mit autosomal-rezessivem Erbgang sind seltener. Sobald die verantwortliche Mutation identifiziert ist, wird ein genetisches Screening von Verwandten ersten Grades empfohlen. (2) (1)

Wird bei Verwandten dieselbe Mutation identifiziert, wird eine initiale klinische Untersuchung empfohlen, gefolgt von Kontrolluntersuchungen in Langzeitintervallen in

Abhängigkeit vom Fortschreiten der Erkrankung und/oder dem Auftreten von kardiovaskulären Symptomen, wie Belastungsdyspnoe oder Palpitationen. Fallen die genetischen Tests für eine eindeutige HCM-verursachende Mutation negativ aus, werden die Verwandten nur bei Auftreten von Symptomen engmaschig abgeklärt (EKG, Echokardiographie), und bei asymptomatischem Verlauf zumindest alle 2 bis 3 Jahre untersucht. (1)

1.1.1.5 Therapie und Prognose

Der Verlauf der HCM kann durch verschiedene therapeutische Strategien beeinflusst werden. (9) Dazu gehören Medikamente zur Symptomkontrolle, Septumreduktionsverfahren (interventionelle perkutane transluminale septale Myokardablation, chirurgische Myektomie), die pharmakologische Therapie von Herzinsuffizienz und Arrhythmien, Primär- und Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes durch den Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) sowie die HTX im Endstadium. Für die pharmakologische Behandlung der HCM gibt es nur wenige randomisierte Studien, deshalb basieren die Behandlungsstrategien weitgehend auf Beobachtungsdaten und empirischen Daten. (9)

1.1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie ist die primäre Maßnahme zur Kontrolle der Symptome, die sich typischerweise als Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen oder eine Kombination dieser manifestieren. Maximal verträgliche Dosierungen von nicht vasodilatierenden β -Blockern oder Verapamil (selten in Kombination) werden eingesetzt, um:

- die Herzfrequenz zu senken,
- die Diastole zu verlängern,
- die linksventrikuläre Obstruktion während Belastungen zu reduzieren,
- das Verhältnis von Sauerstoffangebot und -nachfrage im Myokard zu verbessern.

In seltenen Fällen kann es bei Verapamil zu einer Verschlechterung der Symptomatik aufgrund einer Vasodilatation kommen. Dies lässt sich auf eine Zunahme der linksventrikulären Obstruktion zurückführen. Daher wird die Anwendung von Verapamil bei PatientInnen mit ausgeprägter Obstruktion des LVOT ($P_{max} > 100$ mmHg) oder bei erhöhtem Pulmonalarteriendruck nicht empfohlen. Die erste Wahl bei symptomatischen PatientInnen sind nicht vasodilatierende β -Blocker (Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol, Atenolol; Nebivolol und Carvedilol sind kontraindiziert). Die Dosis sollte bis zum Erreichen einer Ruhfrequenz von 50-60 Schlägen pro Minute gesteigert werden. (9)

Verapamil als Monotherapie wird bei einer Unverträglichkeit von β -Blockern zur Verbesserung der Symptomatik empfohlen. (2) Wenn β -Blocker allein unwirksam sind, kann Disopyramid bis zu einer maximal verträglichen Dosis hinzugefügt werden. Dieses Antiarrhythmikum der Klasse IA hat einen negativ inotropen Effekt und kann die linksventrikuläre Obstruktion verringern, ohne proarrhythmische Effekte oder das Risiko für plötzlichen Herztod zu erhöhen. (2) Disopyramid ist in Österreich nicht erhältlich. Wie bereits erwähnt, wird die herkömmliche medikamentöse Therapie hauptsächlich zur Symptomreduktion eingesetzt. Leider gibt es keine Hinweise auf eine Verbesserung der Überlebensrate oder Vermeidung kardialer Dekompensationen oder Arrhythmien unter dieser medikamentösen Therapie. (9)

Die Zulassung für Mavacamten steht kurz bevor, der erste Myosin-Hemmer seiner Klasse. Eingesetzt werden soll Mavacamten bei HCM mit LVOT-Obstruktion. Es hat sich gezeigt, dass die Behandlung mit Mavacamten die körperliche Leistungsfähigkeit, die LVOT-Obstruktion und im Allgemeinen den Gesundheitszustand der PatientInnen mit obstruktiver HCM verbessert. Somit wurde der Nutzen einer krankheitsspezifischen Behandlung für die obstruktive HCM unterstrichen. (33)

Zur oben genannten medikamentösen Therapie sollte bei HCM-PatientInnen mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern oder nach einem thromboembolischen Ereignis eine lebenslange Antikoagulation erfolgen. (9) Das erhöhte Risiko eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit Vorhofflimmern hat zu der Empfehlung einer Antikoagulation bei PatientInnen mit Vorhofflimmern geführt. (9)

Eine Reihe von Studien haben gezeigt, dass eine Antikoagulation mit Warfarin bei HCM-PatientInnen mit VHF das Schlaganfallrisiko senkt. In neueren Veröffentlichungen hat sich

gezeigt, dass die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs), mindestens genauso wirksam sind wie Warfarin, wobei zusätzliche Vorteile wie verbesserte PatientInnenzufriedenheit und bessere Langzeitergebnisse beobachtet wurden. (28)

Somit wird bei HCM-PatientInnen mit klinischem VHF eine Antikoagulation mit NOAKs als Erstlinienoption und Vitamin-K-Antagonisten als Zweitlinienoption empfohlen, unabhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score. (28)

Zusätzlich kann bei PatientInnen mit Sinusrhythmus und vergrößertem linken Atrium eine dauerhafte Antikoagulation erwogen werden. (9) Das Alter und eine Vergrößerung des linken Vorhofs (≥ 48 mm) gelten als signifikante Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse bei PatientInnen ohne Vorhofflimmern. (29) (9)

1.1.1.5.2 Invasive Therapie

1.1.1.5.3 Septumreduktionstherapie

Eine invasive Behandlung bei HCM wird empfohlen, wenn der maximale Druckgradient im LVOT trotz der maximal tolerierten medikamentösen Therapie 50 mmHg überschreitet und der/die Patient/Patientin weiterhin symptomatisch bleibt (NYHA III oder IV) oder Synkopen erleidet. (1) Invasive Techniken umfassen die chirurgische Septum-Myektomie nach Morrow und die interventionelle perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSSMA), durch Injektion von Alkohol in Septaläste des Ramus interventricularis anterior. (1) PatientInnen mit schwerer und hochsymptomatischer linksventrikulärer Obstruktion benötigen eine effektive mechanische Entlastung in Form einer Septumreduktionstherapie. Für diese Behandlung kommen PatientInnen infrage, die trotz Einnahme der entsprechenden medikamentösen Therapie symptomatisch bleiben. (9)

Indikationen einer Septumreduktionstherapie (28):

- Belastungsdyspnoe (NYHA-Klasse III, IV) oder Synkope, die auf eine Obstruktion des LVOT zurückzuführen sind und trotz optimaler medikamentöser Therapie die Lebensqualität beeinträchtigen.
- Ein LVOT-Gradient (≥ 50 mmHG) in Ruhe oder bei physiologischer Provokation, verbunden mit einer Septumhypertrophie und SAM der Mitralklappe.

Die chirurgische Myektomie wird vor allem in amerikanischen Zentren seit Jahrzehnten als Goldstandard für PatientInnen mit hartnäckigen Symptomen, trotz medikamentöser Therapie, postuliert. In Europa hingegen wird die Myektomie viel seltener durchgeführt als die PTSMA. Die Reduktion der Obstruktion des linkventrikulären Ausflusstraktes wird normalerweise durch Entfernung von ca. 5-10 g Myokard aus dem basalen interventrikulären Septum erreicht. (9)

Die PTSMA wurde Mitte der 1990er Jahre als Alternative zur chirurgischen Myektomie eingeführt. Die Technik beruht auf der Injektion einer kleinen Menge (1-3 mL) von getrocknetem Alkohol in einen Septalast, was zu einer myokardialen Nekrose, Vernarbung und anschließender Schrumpfung des Septums führt. (9) Das Ziel der PTSMA sowie der Myektomie ist die Verringerung der linkventrikulären Hypertrophie und somit eine Abnahme der Obstruktion des LVOT. Schlussendlich sollte es nach der Intervention zu einer Besserung der Symptome kommen. (9)

Nach einer PTSMA entwickeln etwa die Hälfte der behandelten PatientInnen einen Rechtsschenkelblock. Das Risiko für einen AV-Block Grad III ist bei PatientInnen mit vorbestehendem Linkschenkelblock am höchsten. Nach einer Myektomie hingegen entwickeln die PatientInnen meist einen Linksschenkelblock. (9) Langzeitergebnisse haben gezeigt, dass nach PTSMA 89% der PatientInnen der NYHA-Klasse I oder II angehören und die 30 Tages Mortalität bei ca. 1% liegt. (9) Ebenfalls wurde das Langzeitüberleben von PatientInnen nach einer PTSMA beobachtet. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass das Langzeitüberleben mit der geschlechts- und altersgleichen Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. (9)

Nichtsdestotrotz sind beide Septumreduktionsbehandlungen mit Komplikationen verbunden. Im Vordergrund steht ein kompletter AV-Block (Grad III) mit anschließender Indikation für eine Schrittmacherimplantation. Dies betrifft circa 10-12% der PatientInnen

nach PTSMAs und 1-9% nach Myektomie. In unerfahrenen Zentren besteht für die Myektomie auch ein geringfügig erhöhtes Mortalitätsrisiko. (9)

1.1.1.5.4 Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Bei der HCM ist das Risiko bei jungen PatientInnen, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, der durch ventrikuläre Arrhythmien verursacht wird, eine relativ häufige Komplikation. (34) Deshalb sollte bei PatientInnen im mittleren Alter eine prophylaktische Implantation eines ICD in Betracht gezogen werden, falls diese einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen. Die wichtigsten etablierten Risikomarker für einen plötzlichen Herztod sind die ungeklärte Synkope, eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie, ein plötzlicher Herztod aufgrund einer HCM bei Verwandten ersten Grades sowie mehrere oder längere Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Ein apikales linksventrikuläres Aneurysma mit regionaler Vernarbung und eine ausgedehnte myokardiale Fibrose, die sich als LGE in der MRT zeigt, wurden in den Algorithmus zur Risikostratifizierung für HCM aufgenommen. (5)

In den letzten 15-20 Jahren hat sich gezeigt, dass sich der ICD als grundlegende Therapie zur Prävention des plötzlichen Herztodes etabliert hat, unabhängig vom Alter der PatientInnen. (34) Die Lebenserwartung bei HCM-PatientInnen wurde durch den ICD deutlich verbessert. Basierend auf Risikoanalysen wird ein ICD zur Sekundärprävention (12% pro Jahr) als auch zur Primärprävention (4% pro Jahr) eingesetzt. Bei älteren PatientInnen (≥ 60 Jahre) wird seltener eine Implantation zur Primärprophylaxe durchgeführt, da ein plötzlicher Herztod durch HCM in dieser Altersgruppe seltener vorkommt. Eine mögliche Alternative bei jungen PatientInnen könnte der subkutane ICD sein. Damit könnte die potenziell schädliche Auswirkung auf das Gefäßsystem durch implantierte transvenöse Elektroden vermieden werden. Allerdings gibt es noch keine sicheren Daten in Bezug auf die Prävention eines plötzlichen Herztodes und außerdem fehlt bei dieser Art des Defibrillators die Möglichkeit der antitachykarden Stimulation. (5) PatientInnen, die auf der Warteliste für eine HTX stehen, wird ebenfalls eine ICD-Implantation empfohlen. (5)

	European model	North American model
Secondary prevention	Sustained ventricular tachycardia; resuscitation for ventricular fibrillation. ICD is recommended in all patients.	Sustained ventricular tachycardia; resuscitation for ventricular fibrillation. ICD is recommended in all patients.
Primary prevention	Family history of sudden death; unexplained syncope; maximum left ventricular wall thickness; non-sustained ventricular tachycardia; age; left atrial diameter; left ventricular outflow gradient (rest or Valsalva). 5-year risk <4%, ICD is not indicated; 5-year risk ≥4–6%, ICD is considered; 5-year risk >6%, ICD is recommended.	Family history of sudden death in a 1st degree relative; unexplained syncope; maximum left ventricular thickness ≥30 mm; non-sustained ventricular tachycardia; abnormal blood pressure response during exercise (decrease or failure to increase systolic blood pressure by at least 20 mm Hg during exercise test). When 1 or more risk factors are present, ICD might be reasonable (Class IIa). The role of risk modifiers, including young age, obstruction of the left ventricular outflow tract with no plan for intervention, late gadolinium enhancement, remote family history, and wall thickness, is uncertain (Class IIb).

ICD=implantable cardioverter-defibrillator.

Abbildung 6: Vergleich zweier Modelle zur Einschätzung des Risikos eines plötzlichen Herztodes und der Indikation für die Implantation eines Defibrillators (ICD). ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. (9) Abbildung aus (9).

Zur Vorhersage eines plötzlichen Herztodes und der Einschätzung der Indikation für eine Implantation eines ICD gibt es zwei verschiedene Modelle. (9)

In Abbildung 6 werden das europäische und das nordamerikanische Modell gegenübergestellt und jeweils die Bedingungen für eine Primär- beziehungsweise Sekundärprävention aufgelistet. (9) Bei beiden Modellen wird die Implantation eines ICD bei allen PatientInnen, die eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie aufweisen oder ein Kammerflimmern nach Reanimation überlebt haben, als Sekundärprävention empfohlen. Allerdings unterscheiden sich die beiden Modelle bezüglich der Primärprävention. Das nordamerikanische Modell basiert auf fünf Risikofaktoren. Das Vorhandensein eines dieser fünf Faktoren reicht für die Indikationsstellung einer ICD-Implantation aus. Wird dieses Modell strikt befolgt, würde es zu einer ICD-Implantationsrate von bis zu 40–60% bei PatientInnen mit HCM kommen. (9)

Das europäische Modell empfiehlt bei PatientInnen mit einem 5-Jahresüberleben von < 6% eine ICD-Implantation als Primärprophylaxe. Hingegen wird bei einer 5-Jahresüberleben < 4% von einer Implantation abgeraten. (9) Bei PatientInnen, die sich dazwischen befinden (5-Jahresüberleben ≥ 4-6%), sollte die Indikation einer Implantation individuell geprüft werden.

1.1.1.5.5 Organtransplantation

In der Burned-out-Phase (Endphase), wenn progrediente linksventrikuläre Dysfunktion mit schwerer Herzinsuffizienz einhergeht, muss eine HTX als einzige definitive Therapieoption in Betracht gezogen werden. (9) Die HCM als Indikation für eine Organtransplantation macht bis zu 7% aller PatientInnen auf der Warteliste für eine HTX in europäischen Zentren aus. (2)

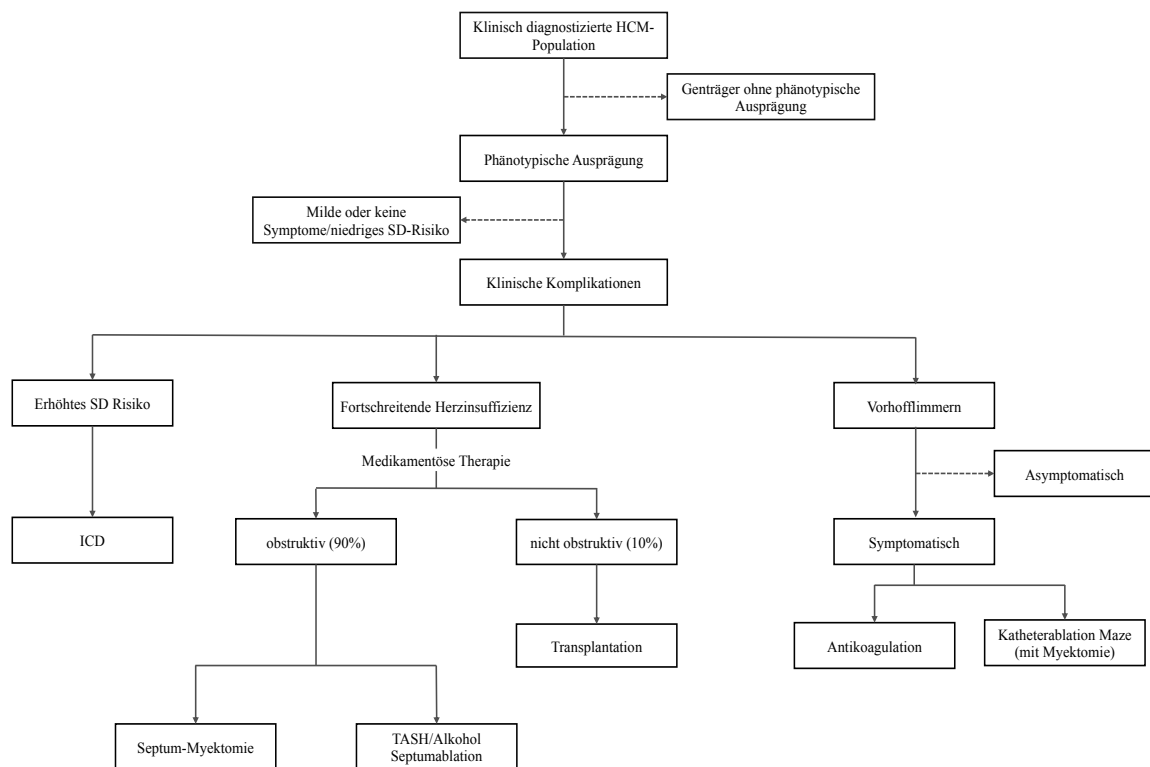


Abbildung 7: Management-Algorithmus bei HCM. SD, sudden death; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. (5) In Anlehnung an (5).

1.1.1.6 Komplikationen

Vorhofflimmern (VHF) und Thromboembolien sind häufige Komplikationen der HCM und werden mit ungünstiger Prognose und einer reduzierten Überlebensrate in Verbindung gebracht. (17) Es zeigte sich, dass jüngeres Alter bei Diagnosestellung und Vorhandensein einer Sarkomer-Mutation starke Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Komplikationen) sind. Im Vergleich zu PatientInnen ohne Sarkomer-Mutation, weisen jene PatientInnen mit Sarkomer-Mutation eine höhere Inzidenz von Komplikationen und zugleich ein signifikant früheres Auftreten dieser auf. (21)

Somit sollten das Alter und die genetischen Mutationen (Genotyp) bei der Risikostratifizierung und der weiteren therapeutischen Planung miteinbezogen werden. (21)

1.1.1.6.1 Vorhofflimmern (VHF)

Wie in Kapitel 1.1.1.6 bereits erwähnt, ist das VHF als Komplikation bei HCM bei PatientInnen mit Sarkomer-Mutation häufiger als bei PatientInnen ohne Sarkomer-Mutation. (21) Bei PatientInnen ohne Obstruktion des LVOT sowie bei PatientInnen mit einer EF von < 50% tritt VHF außerdem häufiger auf. (35) Bei PatientInnen mit kardialer Speichererkrankungen findet sich bei mehr als 50% VHF.

1.1.1.6.2 Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse kommen bei der HCM gehäuft vor, ohne dass vorherige klinische Symptome auftreten müssen. (36) Das hat eine lebenslange Antikoagulation bei neuauftretendem Vorhofflimmern oder nach einem thromboembolischen Geschehen zur Folge. (9)

Eine Meta-Analyse, die 33 Studien und 7381 PatientInnen umfasste, ergab eine Gesamtprävalenz von thromboembolischen Ereignissen bei HCM-PatientInnen mit VHF von 27%. (28)

Ebenfalls hat sich gezeigt, dass der CHA2DS2-VASc-Score zur Beurteilung des thromboembolischen Risikos bei HCM-PatientInnen nicht verwendet werden sollte. (17) Somit sollte bei HCM-PatientInnen mit VHF eine Antikoagulation mit NOAKs eingeleitet werden, unabhängig vom CHADS2- oder CHA2DS2-VASc-Score. (37) (28) Als zweite Wahl stehen noch die Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. (28)

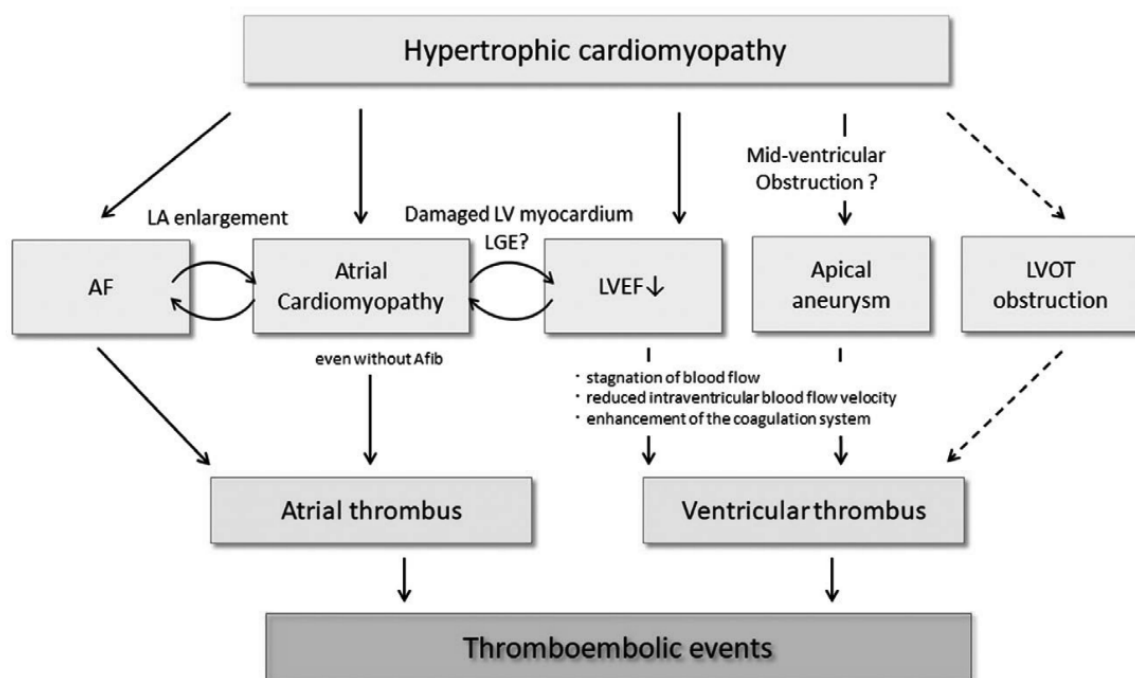


Abbildung 8: Hypothetischer Mechanismus, durch den thromboembolische Ereignisse bei Hypertropher Kardiomyopathie erklärt werden könnten. AF, Vorhofflimmern; LA, linker Vorhof; LGE, Late Gadolinium Enhancement; LV, linker Ventrikel; LVEF, LV-Ejektionsfraktion; LVOT, LV-Outflow-Trakt. (37) Abbildung aus (37).

In einer Studie wurde gezeigt, dass das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses bei PatientInnen mit HCM anhand einiger weniger klinischer Merkmale identifiziert werden kann. Insbesondere die Größe des linken Atriums sollte engmaschig überwacht werden. Außerdem sollten die Beurteilung und Behandlung konventioneller vaskulärer Risikofaktoren bei älteren PatientInnen zur Routine gehören. (17) Als signifikante

Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Ereignisse bei PatientInnen ohne VHF gelten das Alter und eine Vergrößerung des linken Vorhofs (≥ 48 mm). (37)

Es wird vermutet, dass das Ausmaß des LGE in der kontrastmittelverstärkten kardialen MRT ein Prädiktor für thromboembolische Ereignisse bei PatientInnen ohne VHF sein könnte. Somit kann bei allen HCM-PatientInnen mit einem LGE $> 14\%$ aber ohne VHF eine antithrombotische Therapie eingeleitet werden, wie sie bei PatientInnen mit VHF erfolgen würde. (37)

1.1.1.6.3 Plötzlicher Herztod (SCD)

Die Inzidenz eines SCD bei PatientInnen mit bekannter HCM schwankt stark und wird meist mit durchschnittlich 0,5% pro Jahr bis 1% pro Jahr (5-10 Fälle pro 1000 HCM-Personenjahre) angegeben. (38) Studien haben auch gezeigt, dass HCM-PatientInnen mit Sarkomer-Mutation im Vergleich zu PatientInnen ohne Mutationen ein um das zweifach erhöhte Risiko für Komplikationen aufweisen, insbesondere für ventrikuläre Arrhythmien. (21) Die ESC hat wichtige klinische Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko für einen SCD assoziiert sind, zusammengefasst. (2) Abbildung 9

Risk Factor	Comment
Age	<ul style="list-style-type: none"> The effect of age on SCD has been examined in a number of studies^{73,82,99,208,244,372-374} and two have shown a significant association, with an increased risk of SCD in younger patients.^{73,99} Some risk factors appear to be more important in younger patients, most notably, NSVT,⁶⁹ severe LVH³⁷⁵ and unexplained syncope.⁹⁹
Non-sustained ventricular tachycardia	<ul style="list-style-type: none"> NSVT (defined as ≥ 3 consecutive ventricular beats at ≥ 120 BPM lasting < 30 seconds) occurs in 20–30% of patients during ambulatory ECG monitoring and is an independent predictor of SCD.^{69,73,83,246,248,374} There is no evidence that the frequency, duration or rate of NSVT influences the risk of SCD.^{69,376}
Maximum left ventricular wall thickness	<ul style="list-style-type: none"> The severity and extent of LVH measured by TTE are associated with the risk of SCD.^{69,120,121,373} Several studies have shown the greatest risk of SCD in patients with a maximum wall thickness of ≥ 30 mm but there are few data in patients with extreme hypertrophy (≥ 35 mm).^{69,73,120,247,248,373,377,378}
Family history of sudden cardiac death at a young age	<ul style="list-style-type: none"> While definitions vary,^{73,120,372,377} a family history of SCD is usually considered clinically significant when one or more first-degree relatives have died suddenly aged < 40 years with or without a diagnosis of HCM, or when SCD has occurred in a first-degree relative at any age with an established diagnosis of HCM.
Syncope	<ul style="list-style-type: none"> Syncope is common in patients with HCM but is challenging to assess as it has multiple causes.³⁷⁹ Non-neurocardiogenic syncope for which there is no explanation after investigation is associated with increased risk of SCD.^{73,83,99,244,246-248} Episodes within 6 months of evaluation may be more predictive of SCD.⁹⁹
Left atrial diameter	<ul style="list-style-type: none"> Two studies have reported a positive association between LA size and SCD.^{73,99} There are no data on the association between SCD and LA area and volume. Measurement of LA size is also important in assessing the risk of AF (see section 9.4).
Left ventricular outflow tract obstruction	<ul style="list-style-type: none"> A number of studies have reported a significant association with LVOTO and SCD.^{73,82,83,246,372,380} Several unanswered questions remain, including the prognostic importance of provokable LVOTO and the impact of treatment (medical or invasive) on SCD.
Exercise blood pressure response	<ul style="list-style-type: none"> Approximately one third of adult patients with HCM have an abnormal systolic blood pressure response to exercise characterised by progressive hypotension or a failure to augment the systolic blood pressure that is caused by an inappropriate drop in systemic vascular resistance and a low cardiac output reserve.^{241,381} Various definitions for abnormal blood pressure response in patients with HCM have been reported^{69,83,246,377}; for the purposes of this guideline an abnormal blood pressure response is defined as a failure to increase systolic pressure by at least 20 mm Hg from rest to peak exercise or a fall of > 20 mm Hg from peak pressure.²³⁷ Abnormal exercise blood pressure response is associated with a higher risk of SCD in patients aged ≤ 40 years,²³⁷ but its prognostic significance in patients > 40 years of age is unknown.

Abbildung 9: Wichtige klinische Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes bei Erwachsenen einhergehen. SCD, plötzlicher Herztod; NSVT, Non-sustained ventricular tachycardia; ECG, Elektrokardiogramm; BPM, beats per minute; TTE, transösophageale Echokardiographie; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; LVOTO, linkventrikuläre Ausflusstraktobstruktion; LA, linker Vorhof; AF, Vorhofflimmern. (2)
Abbildung aus (2).

Eine pharmakologische Therapie mit Amiodaron oder anderen Antiarrhythmika, bei HochrisikopatientInnen als Primärprävention eines plötzlichen Herztodes ist nicht mehr aktuell. Es hat sich gezeigt, dass eine pharmakologische Prävention nicht die nachgewiesene Wirksamkeit eines ICD erreicht. Ebenfalls ist bei langer Einnahme jener Pharmaka das Risiko erheblicher Nebenwirkungen hoch. (5)

1.1.1.7 Mortalität

Plötzliche Todesereignisse (plötzlicher Herztod, Reanimation und ICD-Schocks bei ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern) treten bei Erwachsenen mit einer Inzidenz von 0,5-1,5% pro Jahr auf. Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen liegt die Inzidenz etwas höher bei 2% pro Jahr. Diese Inzidenz ist jedoch weitgehend von den Risikoprofilen der einzelnen PatientInnen abhängig. Da ein Teil der HCM-PatientInnen prophylaktisch mittels ICD behandelt werden, ist die tatsächliche kardiale Sterblichkeitsrate geringer und liegt bei ca. 0,5% pro Jahr. **Error! Reference source not found.**

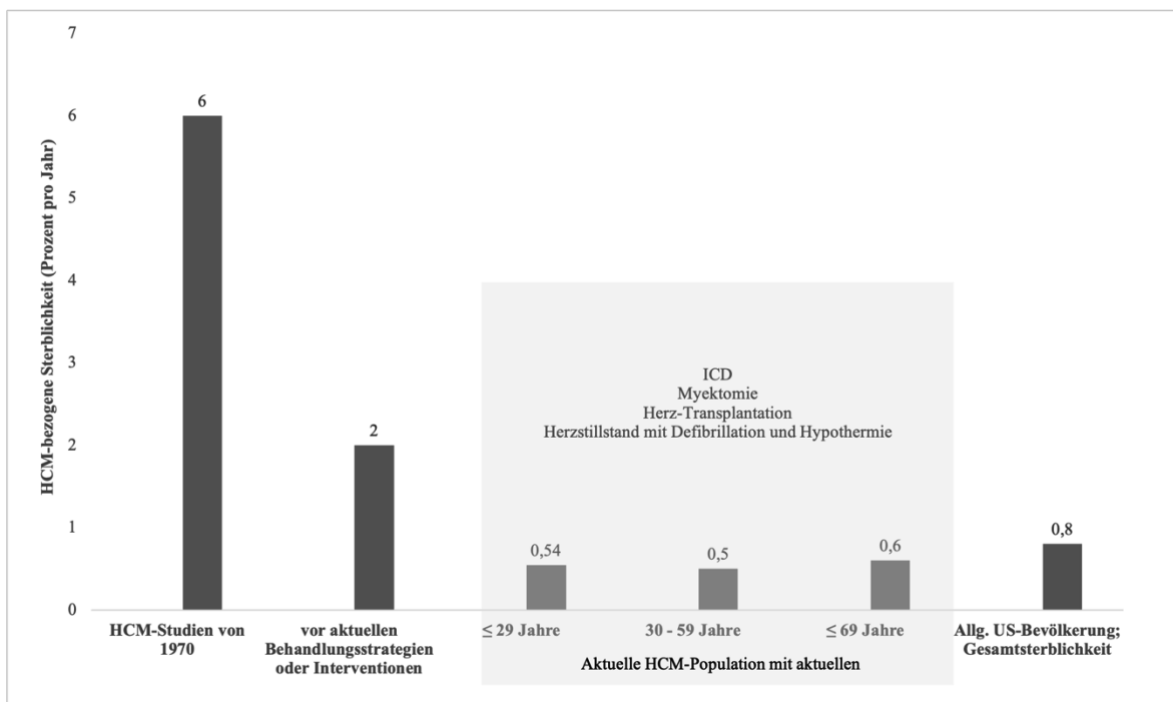


Abbildung 10: Sterberisiko aufgrund von HCM. Rückgang der Sterblichkeit in den letzten 50 Jahren. Der Zeitraum umfasst verschiedene Behandlungsepochen. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; ICD, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. (5) In Anlehnung an (5).

Somit haben PatientInnen, die in spezialisierten Zentren für HCM behandelt werden, aufgrund krankheitsspezifischer Therapie (insbesondere ICD-Implantation und Septumreduktionstherapie) eine relativ niedrige Sterblichkeitsrate. (9) Todesfälle im Zusammenhang mit HCM treten vermehrt vor dem sechzigsten Lebensjahr auf, während ältere PatientInnen häufiger an einem Schlaganfall oder Herzversagen versterben. (9) Es ist

eine Herausforderung, die relativ kleine Gruppe von PatientInnen zu identifizieren, die das höchste Risiko hat, an einem SCD zu versterben. Die einzige therapeutische Maßnahme mit gesichertem lebensrettendem Potenzial ist die Implantation eines ICD. (9)

Die kumulative Morbidität und Mortalität der HCM ist beträchtlich höher bei PatientInnen, die früher im Leben diagnostiziert werden, und bei PatientInnen mit Mutationen in Genen, die für das Sarkomer kodieren (Sarkomer-Mutation). (21)

HCM-PatientInnen, die das siebte Lebensjahrzehnt erreichen, weisen hingegen ein geringeres Risiko für krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität (einschließlich plötzlichem Herztod) auf als jüngere HCM-PatientInnen. Dies gilt auch bei Vorliegen konventioneller Risikofaktoren. Somit wird von einer aggressiven prophylaktischen ICD-Implantation in fortgeschrittenem Alter bei HCM-PatientInnen eher abgeraten. Andere nicht-kardiale und kardiale Komorbiditäten haben einen größeren Einfluss auf das Überleben bei älteren PatientInnen als die HCM. (39)

1.1.2 Kardiale Amyloidose

Die kardiale Amyloidose ist die häufigste infiltrative Kardiomyopathie und geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Pathophysiologisch kommt es zu einer Umwandlung von Proteinen durch Spaltung, Denaturierung oder Überproduktion von abnormalen Proteinen, in einen amyloiden Zustand. Schließlich nehmen diese Proteine eine antiparallele beta-gefaltete Blattkonfiguration an und bilden damit Amyloidfibrillen. Das Ausmaß der Gewebeteilung und die Art der Amyloidfibrillenablagerung haben einen Einfluss auf die Klinik und Prognose dieser Erkrankung. (40)

Nichtinvasive Untersuchungen wie das EKG in Verbindung mit bestimmten Echobefunden wie linksventrikuläre Hypertrophie, die nicht durch einen Hypertonus erklärt werden kann, können ein starker Hinweis für eine vorliegende Amyloidose sein und somit eventuell zu einer frühzeitigen Diagnosestellung beitragen. Trotz jüngster Fortschritte in der Behandlung bleibt die Gesamtprognose der kardialen Amyloidose insgesamt schlecht. In Verdachtsfällen sollte eine frühzeitige Diagnosestellung mittels verfügbarer Untersuchungen in den Vordergrund rücken, da es bei einer frühzeitigen Diagnose der Amyloidose zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose kommt. (40)

In der Vergangenheit wurden die Bedeutung und die Prävalenz der kardialen Amyloidose deutlich unterschätzt. Mittlerweile ist jedoch die Zahl der Diagnosestellungen aufgrund des wachsenden Bewusstseins für die Erkrankung und der verbesserten Diagnostik erheblich gestiegen. (41)

1.1.2.1 Typen der Amyloidose und ihre Epidemiologie

Die beiden wichtigsten/häufigsten Subtypen der systemischen Amyloidose werden anhand der zugrunde liegenden Ätiologie wie folgt klassifiziert (41):

- Leichtketten-Amyloidose (AL)
- Transthyretin (TTR)-Amyloidose
 - hereditäre Amyloidose (ATTRv)
 - Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTRwt)

Die ATTR Amyloidose manifestiert sich als hereditäre Amyloidose (ATTR_v) oder als Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTR_wt), welche der erworbenen Form entspricht. (41) All diese Unterformen der Amyloidose können das Myokard betreffen. Bei der AL-Amyloidose ist eine kardiale Beteiligung bei ca. 70% der PatientInnen, bei der ATTR_wt-Amyloidose so gut wie bei allen PatientInnen nachweisbar. (41) Die kardiale Beteiligung bei der ATTR_v-Amyloidose ist hingegen von der zugrunde liegenden Mutation abhängig. (41) (40) Ebenfalls ist die ATTR-Amyloidose die häufigste Ursache für die infiltrative Form der Restriktiven Kardiomyopathie. (42)

1.1.2.1.1 Leichtketten Amyloidose (AL-Amyloidose)

Die AL-Amyloidose gilt als relativ seltene, aber schnell fortschreitende Erkrankung. Mit einer Prävalenz von $\geq 0,3$ pro 100.000 der Allgemeinbevölkerung ist sie die häufigste Form der Amyloidose. Etwas mehr als die Hälfte der PatientInnen sind männlich und der Altersgipfel liegt bei 60-69 Jahren. (41) Eine kardiale Beteiligung ist bei der AL-Amyloidose häufig und kommt bei bis zu 70% der Betroffenen vor. Außerdem ist die kardiale Beteiligung ein entscheidender Faktor für die klinische Prognose. So liegt die Sterblichkeitsrate nach der ersten kardialen Dekompensation bei 50% pro Jahr. Somit korreliert eine kardiale Beteiligung mit der Mortalität dieser Erkrankung. (40) (41) Die Amyloidfibrillen bestehen bei der AL-Amyloidose aus monoklonalen Leichtketten und sind in der Regel mit Plasmazellerkrankungen wie dem Multiplen Myelom oder anderen B-Zell-Dykrasien assoziiert. (40)

Autopsiedaten haben gezeigt, dass bei > 75-Jährigen PatientInnen mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), bei 32% Amyloidablagerungen nachweisbar waren, während bei den < 75-Jährigen nur bei 8% eine Amyloidablagerung gefunden wurde. (43)

1.1.2.1.2 ATTR-Amyloidose

Die mittlerweile häufigste diagnostizierte Form der kardialen Amyloidose ist die ATTR-Amyloidose. Sie manifestiert sich als ATTRv- und als ATTRwt-Amyloidose (gemäß der 2018 von der International Society of Amyloidosis festgelegten Nomenklatur). (41) Neuere Daten deuten auch darauf hin, dass die ATTR-Amyloidose häufiger die Ursache für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) in Kombination mit Vorhofflimmern ist als bisher angenommen. (43)

1.1.2.1.3 Familiäre oder Hereditäre Amyloidose (ATTRv-Amyloidose)

In einer Studie hat sich gezeigt, dass 3-4% aller AfroamerikanerInnen und 10% aller AfroamerikanerInnen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) die Val142Ile-Mutation tragen. Diese ist eine häufige Mutation bei Hereditärer Amyloidose und betrifft auch speziell das Herz. (41)

In Portugal, Japan und Schweden kommt die Val50Met-Mutation gehäuft vor. Bei dieser Mutation kommt es hauptsächlich zu neurologischen Veränderungen (hereditäre Amyloid-Neuropathie). (41)

1.1.2.1.4 Wildtyp-TTR-Amyloidose (ATTRwt-Amyloidose)

Die ATTRwt-Amyloidose ist in erster Linie eine kardiale Amyloidose, kann aber auch die Sehnenscheiden und das periphere Nervensystem befallen. Hauptsächlich wird die ATTRwt-Amyloidose bei Männern im Alter über 60 Jahren beobachtet. Aber auch frühe Manifestationen sind möglich. Bei HFpEF scheint die ATTRwt-Amyloidose für einen erheblichen Anteil hauptsächlich bei Männern verantwortlich zu sein. Aufgrund der verbesserten Diagnostik und des gestiegenen Bewusstseins dieser Erkrankung hat sich die ATTRwt-Amyloidose zur häufigsten Form der kardialen Amyloidose entwickelt. Mit einem

durchschnittlichen Überleben von sechs Jahren nach Diagnose, weist die ATTRwt-Amyloidose eine bessere Prognose als die AL-Amyloidose vor. (41)

1.1.2.2 Pathophysiologie

Die kardiale Amyloidose wird durch fehlgefaltete Proteine (Beta-Faltblattstruktur), die sich im extrazellulären Raum des Herzens ablagern, verursacht. Insgesamt sind 36 Vorläuferproteine bekannt, die zu einer Amyloidablagerungen führen, wobei nur ATTR und AL in der Kardiologie relevant sind. (41)

Die AL-Amyloidose wird durch Ablagerung fehlgefalteter Immunglobulinketten verursacht, die von einem Plasmazellklon produziert werden. (41) Die ATTR-Amyloidose hingegen wird durch Ablagerung von TTR verursacht. Die Ablagerung kann durch erbliche (ATTRv-Amyloidose) oder erworbene (ATTRwt-Amyloidose) Veränderungen von TTR bedingt sein. (41) Die ATTRv-Amyloidose tritt in der Regel deutlich früher auf als die ATTRwt-Amyloidose, welche bei 70 Jahren ihren Altersgipfel hat. Außerdem beruht sie auf Mutationen im *TTR*-Gen, die zu einer Fehlfaltung des TTR-Proteins führt. (41) Warum das nicht mutierte TTR-Protein bei ATTRwt-Amyloidose verklumpt und sich im Extrazellulärraum ablagert, ist noch nicht vollständig geklärt. (41)

1.1.2.2.1 Leichtketten Amyloidose (AL-Amyloidose)

Die Amyloidfibrillen bestehen bei der AL-Amyloidose aus monoklonalen Leichtketten und sind in der Regel mit Plasmazellerkrankungen wie dem Multiplen Myelom oder anderen B-Zell-Dykrasien assoziiert. (40) Bei einem Multiplen Myelom entwickeln etwa 35% der PatientInnen im Verlauf ihrer Erkrankung eine Amyloidose, während bei PatientInnen mit AL-Amyloidose nur in 10% der Fälle ein Multiples Myelom diagnostiziert wird. Bei der AL-Amyloidose ist vor allem das Myokard betroffen, aber auch Niere, Knochenmark, Haut und Leber können betroffen sein. Zusätzlich können durch bestimmte Proteinkinasen

(p38mitogen-aktivierte Proteinkinasen) direkte zytotoxische Wirkungen vermittelt werden. (41)

1.1.2.2 ATTR-Amyloidose

TTR wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert (95%) und besteht aus beta-gefalteten Untereinheiten, die Thyroxin und Retinol transportieren. Eine Ablagerung von TTR in unterschiedlichsten Geweben kann entweder auf eine Mutation im *TTR*-Gen (Wildtyp) oder auf einen degenerativen Prozess (ATTRwt-Amyloidose) zurückzuführen sein. Die ATTRwt-Amyloidose ist am häufigsten bei Männern im Alter von 70 Jahren zu beobachten. (44)

Entscheidend bei der ATTR-Amyloidose ist die Dissoziation des TTR-Tetramers in Monomere, dies ist die Voraussetzung für die Bildung von Amyloidfibrillen. Anschließend können diese Amyloidfibrillen zu Plaques verschmelzen und sich in unterschiedlichsten Organen ablagern. Dabei kann das gesamte kardiovaskuläre System, einschließlich des Myokards, der Herzklappen, des Reizleitungssystems und der Herzkrankgefäße infiltriert werden. (45)

1.1.2.3 Hereditäre Amyloidose (ATTRv)

Das *TTR*-Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 18 und kodiert für 127 Aminosäuren. Es werden mehr als 140 *TTR*-Mutationen in der Literatur beschrieben, die eine TTR-Fehlfaltung hervorrufen können. Die meisten PatientInnen mit ATTRv-Amyloidose haben heterozygote Mutationen des *TTR*-Gens. Eine der häufigsten Mutationen, die für eine kardiale Manifestation verantwortlich ist, ist eine Substitution von Isoleucin durch Valin an Position 122 (Val122Ile-Mutation). (40) (41)

Der Schweregrad der Erkrankung und die Organmanifestation bei ATTRv-Amyloidose kann stark variieren. Eine unzureichende Proteostase (Ungleichgewicht zwischen Proteinsynthese

und Proteinabbau), die zu einer Amyloidablagerung führt, tritt meist erst im Erwachsenenalter auf, obwohl das mutierte Protein von Geburt an vorhanden ist. Außerdem spielen die zugrundeliegende Mutation und altersbedingte Begleiterkrankungen, wie arterielle Hypertonie und Nierenversagen, eine wichtige Rolle.

Die His108Arg-Mutation bei der ATTRv-Amyloidose ist die häufigste Mutation in Österreich und ist mit einer kardialen Beteiligung sowie einer Beteiligung des Nervensystems verbunden. (41)

1.1.2.2.4 Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTRwt)

Dadurch, dass die ATTRwt-Amyloidose langsamer voranschreitet als die AL-Amyloidose, ist sie auch weniger aggressiv und weist eine etwas bessere Prognose auf. Bei Verdacht ist eine Endomyokardbiopsie (EMB) aufgrund der isolierten kardialen Beteiligung in den meisten Fällen für die Diagnosestellung erforderlich. (40)

Hingegen wird die ATTRwt-Amyloidose durch Ausschluss von AL- und ATTRv-Amyloidose diagnostiziert. Vermutlich ist die ATTRwt-Amyloidose auch die häufigste Form, die zu einer kardialen Amyloidose führt. (42)

Warum sich das Protein aggregiert und sich in den extrazellulären Räumen ablagert, ist nicht bekannt. Vermutet wird, dass die extrazelluläre Anhäufung von TTR durch altersbedingte posttranslationale Proteinmodifikationen in Verbindung mit einem Versagen der proteosomalen Clearance entsteht. (41)

1.1.2.3 Klinik und Diagnostik

Die Hauptmanifestation der kardialen Amyloidose ist die Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder mittlerer Ejektionsfraktion (HFmrEF). Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF) kann in den späten Stadien der Erkrankung auftreten. (42)

Die klinische Manifestation der kardialen Amyloidose umfasst Symptome einer biventrikulären Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe und Pleuraergüssen (Linksherzinsuffizienz) und Zeichen der peripheren Stauung (Rechtsherzinsuffizienz). Die Infiltration von Amyloidfibrillen führt zu einer Versteifung und Verdickung der Ventrikel, was zu einer verminderten Compliance und somit zu einem erhöhten Druck führen kann. Die Mechanik der ventrikulären Funktion verändert sich und manifestiert sich als diastolische Dysfunktion. Zusätzlich führen die zytotoxischen Effekte der Amyloidfibrillen zu apoptotischen und fibrotischen Veränderungen im Myokard, die schließlich eine systolische Dysfunktion verursachen. Das Zusammenspiel dieser Faktoren führt zu Symptomen der Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe und Ödeme der unteren Extremitäten. (40)

Ein typisches Zeichen der kardialen Amyloidose ist die Hypotonie, die auf eine verminderte EF und/oder eine periphere vasomotorische Dysfunktion zurückzuführen ist. (41)

Die Amyloidfibrillen können prinzipiell alle Strukturen des Herzens infiltrieren. Neben dem Myokard können die Herzklappen, die Koronarien und das Reizleitungssystem betroffen sein. Dies erklärt auch das weite klinische Spektrum bei kardialer Beteiligung. (46)

Die Beteiligung des kardialen Erregungsleitungssystems kann einen AV-Block ersten, zweiten oder dritten Grades oder Arrhythmien verursachen. Dabei ist VHF die häufigste Arrhythmie, die bei mindestens 20% der PatientInnen auftritt und das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht. (40)

Eine Synkope kann auf einen AV-Block oder Herzrhythmusstörungen zurückzuführen sein und ist ebenfalls ein Indikator für eine schlechte Prognose. (40)

Der Goldstandard zur Diagnose der kardialen Amyloidose ist eine EMB. In Fällen von histologisch bestätigtem extrakardialen Amyloid wurde das echokardiographische Kriterium einer Septumdicke von > 12 mm bei fehlender Hypertonie oder Herzklappenerkrankung verwendet, um eine kardiale Beteiligung zu definieren. In der Ära der multimodalen Bildgebung mit kardialer MRT, Echokardiographie mit Strain, und

Technetium-99m-Pyrophosphat-Szintigraphie [(99m)Tc-PYP], reicht mittlerweile bei 50% der PatientInnen die Bildgebung zur Bestätigung der Diagnose ATTR aus, ohne eine EMB durchführen zu müssen. (47)

Die Bildgebung des Herzens zur Charakterisierung und Erkennung einer frühen kardialen Beteiligung ist eines der wichtigsten Ziele der Diagnostik bei Amyloidose, da eine frühe Diagnosestellung ein begünstigender Faktor für die Prognose ist. (48)

Red flags, die auf eine kardiale Amyloidose hinweisen: (49)

- Verringerung des globalen longitudinalen Strains
- Apical Sparing Muster in der Strain Analyse
- Nachweisbare linksventrikuläre Hypertrophie (z.B. durch Echokardiographie), aber fehlende Zeichen der Hypertrophie im EKG
- AV-Block bei linksventrikulärer Hypertrophie
- Echokardiographisch nachweisbare globale Hypertrophie, einschließlich der atrioventrikuläre Klappen, des interatrialen Septums und der rechtsventrikulären Wand
- Extrazelluläre Volumenexpansion und/oder spätes LGE in der MRT
- Symptome einer Polyneuropathie
- Karpaltunnelsyndrom (ein – oder beidseitig) in der Anamnese
- Mehrmaliger geringer Troponinanstieg

Ebenfalls sollte bei einer linksventrikulären Wanddicke von ≥ 12 mm und gleichzeitigem Vorliegen einer Spinalkanalstenose, einer atraumatischen Bizepssehnenruptur, einer Glaskörpertrübung und/oder Herzinsuffizienzsymptomatik bei normal großem Ventrikel an eine kardiale Amyloidose gedacht werden. (46)

Das klinische Erscheinungsbild und die Prognose von PatientInnen mit kardialer Amyloidose variiert je nach Subtyp erheblich. (41), Abbildung 11

Amyloid subtype	Abbreviation	Precursor protein	Site of production	Organs involved	Clinical signs/predominant symptoms	Age at manifestation	Clinical course
Light chain amyloidosis	AL	Monoclonal light chain	Degenerate plasma cells in bone marrow	Heart, kidneys, liver, gastrointestinal tract, peripheral nervous system, soft tissue	Severe proteinuria; weight loss, constipation; periorbital hematoma; macroglossia; rapidly progressing cardiac amyloidosis (due to light chain toxicity)	Peak at 60–69 years	Cardiac involvement in 70% of patients; high mortality rate of up to 50% per year in patients after first cardiac decompensation
Transthyretin wild-type amyloidosis	ATTRwt	Transthyretin	Liver	Primarily heart and peripheral nervous system	Primarily heart failure; bilateral carpal tunnel syndrome (usually 10 years before cardiac manifestation); rupture of the biceps tendon; spinal canal stenosis	Mainly males >60 years; early manifestations have been described	Average survival 6 years; more favorable prognosis than cardiac AL amyloidosis
Hereditary transthyretin variant amyloidosis	ATTRv	Transthyretin	Liver	Heart and peripheral nervous system, autonomous nervous system, gastrointestinal tract	Clinically heterogeneous, from almost isolated neuropathy to cardiomyopathy overlap syndrome; most commonly peripheral sensorimotor neuropathy with motor impairment and neuropathic pain; gastrointestinal dysautonomia with weight loss and orthostatic hypotension; arrhythmia, syncope, sudden cardiac death	In adulthood due to age-associated comorbidities such as arterial hypertension, renal failure, and other biochemical processes	Organ manifestations and severity vary considerably; in patients with Val50Met, nervous system is mainly affected (familial amyloid polyneuropathy); Val142Ile frequently associated with cardiac amyloidosis

Abbildung 11: Häufigste Subtypen der systemischen Amyloidose mit kardialer Beteiligung. AL, Leichtketten Amyloidose; ATTRwt, Wildtyp-ATTR-Amyloidose; ATTRv, hereditäre Amyloidose. (41)
Abbildung aus (41).

1.1.2.3.1 Elektrokardiographie (EKG)

Generell sind die unten genannten EKG-Merkmale nicht sensitiv genug, um eine kardiale Amyloidose zu identifizieren, können aber auf eine kardiale Beteiligung bei Amyloidose hindeuten und weitere diagnostische Schritte einleiten.

Pseudoinfarktmuster können bei fortgeschrittener Erkrankung im EKG identifiziert werden, auch wenn keine koronare Minderdurchblutung vorliegt. (50)

Diese Pseudoinfarktzeichen können bei bis zu 70% der Fälle vorhanden sein und zu einer anfänglichen Fehldiagnose der Koronaren Herzerkrankung führen. (43)

Klassischerweise ist die kardiale Amyloidose durch ein Niedervoltage-EKG gekennzeichnet (kleine QRS-Amplituden), trotz einer Zunahme der Wanddicke des linken Ventrikels. Jedoch variiert das Auftreten eines Niedervoltage-EKG mit der Ätiologie der kardialen Amyloidose. (60% bei AL- vs. 20% bei ATTR-Amyloidose). (43)

Ein Missverhältnis zwischen linksventrikulärer Wanddicke und QRS-Amplitude gilt als Kennzeichen einer kardialen Amyloidose im EKG. (43)

Eine signifikante Anzahl an PatientInnen mit kardialer Beteiligung bei Amyloidose entwickeln im Laufe der Erkrankung eine Überleitungsstörung, die mittels EKG detektiert werden kann. So sollte bei älteren PatientInnen mit linksventrikulärer Hypertrophie und AV-Block immer an eine kardiale Amyloidose gedacht werden und mittels weiterer diagnostischer Maßnahmen ausgeschlossen werden. (43)

1.1.2.3.2 Echokardiographie

Bei der Diagnose der kardialen Amyloidose spielt die Echokardiographie eine Schlüsselrolle. Mittels Echokardiographie kann eine diastolische Dysfunktion in frühen Stadien der Erkrankung und eine systolische Dysfunktion, die in späteren Stadien manifest wird, erkannt werden. Die häufigsten Veränderungen in der Echokardiographie sind eine linksventrikuläre Hypertrophie, ein kleiner linker Ventrikel mit systolischer Dysfunktion, eine Vorhofvergrößerung und Anzeichen erhöhter Füllungsdrücke, die durch eine restriktive diastolische Füllung verursacht werden. (50)

Typischerweise zeigen sich die folgenden Merkmale in der Echokardiographie (48):

- Erhöhte linksventrikuläre Wanddicke (≥ 12 mm)
- Fleckiges Aussehen des Myokards (Amyloidfibrillen-Ablagerungen sind echogener als normales Myokard)
- Normaler oder kleiner linker Ventrikel
- Im Frühstadium erhaltene EF ($> 50\%$)
- Schlechte longitudinale Funktion und linksventrikuläre Relaxationsstörung
- Vergrößerter linker Vorhof (maximales Volumen > 28 ml/m²) durch erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck
- Vergrößerter rechter Vorhof und dilatierte Vena cava (spiegelt den Füllungsdruck des rechten Ventrikels wider)
- Verbreitertes Vorhofseptums (mittels kardialer MRT einfacher zu messen)
- Erhöhte rechtsventrikuläre Wanddicke (> 7 mm) mit systolischer und diastolischer Dysfunktion
- Reduzierte aortale Auswurfzeit (< 273 ms)
- In ca. 50% der Fälle zeigt sich ein kleiner Perikarderguss

- Vorhoffibrillationen können trotz Sinusrhythmus auftreten
- Verringerung des GLS
- Apical Sparing Muster in der Strain Analyse

1.1.2.3.3 N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

Siehe Kapitel 1.1.1.4.3

1.1.2.3.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die kardiale MRT wird bei Verdacht auf kardiale Amyloidose häufig eingesetzt, da es über eine ausgezeichnete räumliche Auflösung und Gewebecharakteristik verfügt. Ebenfalls eignet sich diese Form der Bildgebung besonders gut, um eine infiltrative Kardiomyopathie nachzuweisen. Mittels MRT wird eine präzise Messung der linksventrikulären Wanddicke, des intraatrialen Septums und des rechten Ventrikels sowie etwaiger Perikardergüsse ermöglicht. Für eine Gewebecharakterisierung des Myokards ist das kardiale MRT ebenfalls von Bedeutung, indem es verschiedene Muster zeigt: transmurales LGE oder typischer ein großes diffuses ringförmiges LGE. Seltener zeigt sich ein globales heterogenes LGE oder ein diffuses LGE, genannt „patchy LGE“. Gadolinium hat ein interstitielles Verteilungsmuster, da es bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose zu einer Zunahme des interstitiellen Herzvolumens kommt (gesundes Myokard wird durch Amyloidfibrillen ersetzt), verbleibt Gadolinium länger im Gewebe, was die späte Anreicherung des Gadoliniums erklärt. (48)

1.1.2.3.5 Kardiale Biomarker

Seit 2004 wird NT-proBNP und kardiales Troponin in großem Umfang zur Beurteilung der Herzbeteiligung und der Prognose bei AL-Amyloidose eingesetzt. Das Mayo Clinic Staging ist ein Staging System das auf NT-proBNP und kardialem Troponin basiert, um PatientInnen in drei Gruppen einzuteilen:

- Stadium III (hohes Risiko) – beide Biomarker liegen über dem Cut-Off-Wert
- Stadium II (mittleres Risiko) – mindestens ein Biomarker liegt über dem Cut-Off-Wert
- Stadium I (niedriges Risiko) – beide Biomarker liegen unter den Cut-Off-Werten

Der Cut-Off-Wert bei NT-proBNP liegt bei 332 ng/L (BNP 100 ng/L) und bei kardialem Troponin liegt er bei 0,035 µg/L (35 ng/L).

Diese Einteilung in die drei Stadien wird verwendet bevor die Wahl der Therapie getroffen wird. Von Kristen et al wurde eine andere Klassifizierung vorgeschlagen, die denselben Cut-Off-Wert für NT-proBNP und einen Cut-Off-Wert von 50 ng/L für hochsensitives Troponin verwendet. (48)

Ein weiterer Biomarker, das midregionale Proadrenomedullin, das von vielen Organen einschließlich des Herzens produziert wird, ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Man konnte bei 130 de novo AL-PatientInnen zeigen, dass hohe Konzentrationen (> 0,75 nmol/L) midregionalen Proadrenomedullin mit einer erhöhten Mortalität von 40% nach sechs Monaten einhergeht. (48)

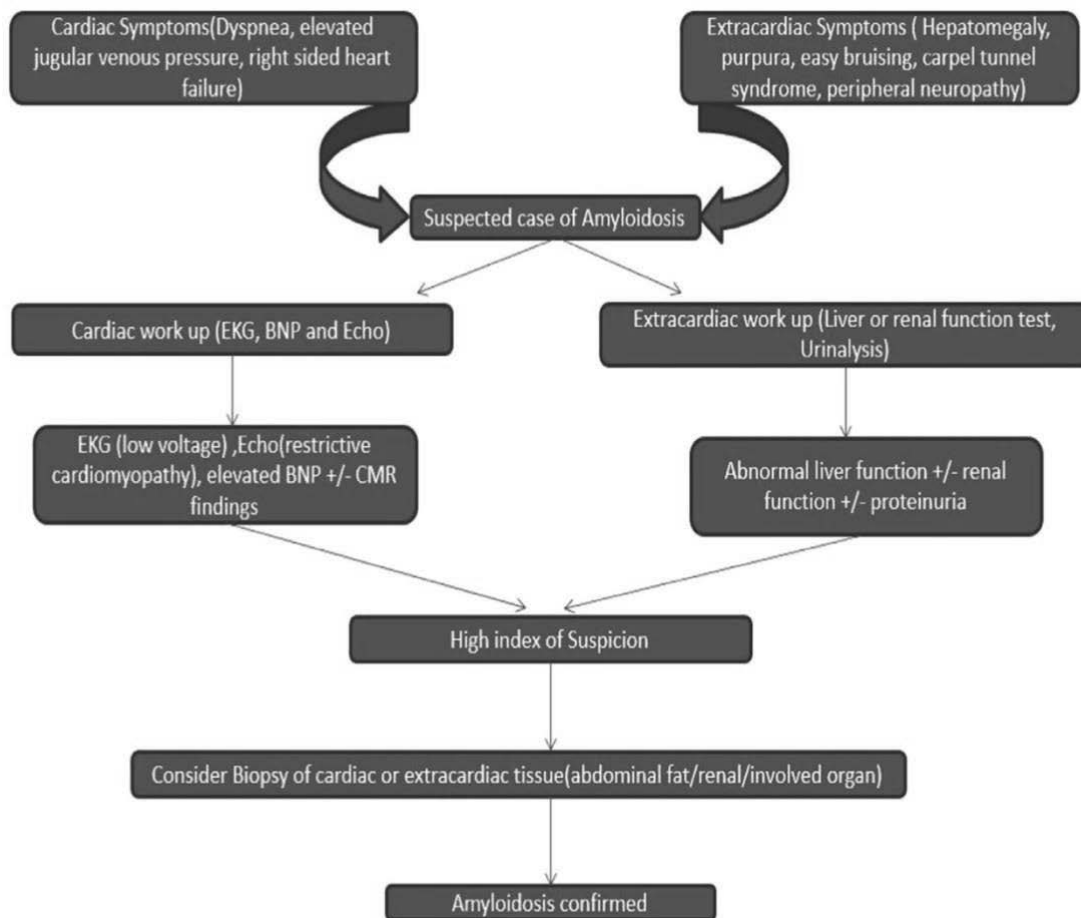


Abbildung 12: Algorithmus zur Diagnostik der Amyloidose. BNP, natriuretisches Peptid; CMR, kardiale Magnetresonanztomographie; Echo, Echokardiographie; EKG, Elektrokardiogramm. EKG, Elektrokardiogramm; BNP, brain natriuretic peptide; CMR, Herz MRT. (40) Abbildung aus (40).

1.1.2.4 Therapie

Im Allgemeinen ist die Prognose der kardialen Amyloidose schlecht, hängt jedoch von dem vorliegenden Subtyp der Amyloidose ab. Die Behandlung kann unterteilt werden in eine Herzinsuffizienz-Therapie, eine spezifische Therapie für den vorliegenden Subtyp und die Organtransplantation. Pharmaka, die sich in Entwicklung befinden, können im Rahmen von klinischen Studien in ausgewählten Zentren verabreicht werden. (40)

Ein wichtiger Faktor für die Wirksamkeit der Therapie ist der Schweregrad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. Mit Fortschreiten der Erkrankung verschlechtert sich die Wirksamkeit der Therapie und diese wird auch schlechter vertragen. Somit hat eine

frühzeitige Diagnosestellung einen Einfluss auf das Therapieansprechen. Die therapeutischen und diagnostischen Fortschritte haben mittlerweile dazu geführt, dass sich die kardiale Amyloidose zu einer kontrollierbaren chronischen Erkrankung entwickelt hat. (43)

Inzwischen ist bekannt, dass eine Reduktion der Vorläuferproteine, die für die Bildung der Amyloidfibrillen verantwortlich sind, zu einer Verbesserung der Prognose bei kardialer Amyloidose führt. (43)

Eine zentrale Rolle in der Behandlung der kardialen Amyloidose spielen Diuretika. Aufgrund der erhöhten Ventrikelsteifigkeit kommt es bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose zu hohen intrakardialen Füllungsdrücken und damit verbundenen Beschwerden. Trotzdem sollten Diuretika mit Vorsicht eingesetzt werden, da die PatientInnen empfindlich auf eine Hypovolämie reagieren können. (41)

1.1.2.4.1 Herzinsuffizienztherapie

Für Medikamente, wie z.B. Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptorblocker und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmer, die sich in der Behandlung der Herzinsuffizienz etabliert haben, gibt es keine Belege für den Nutzen bei kardialer Amyloidose. Bei PatientInnen mit ATTRv-Amyloidose zeigte eine retrospektive Studie beim Einsatz dieser Medikamente eine erhöhte Mortalität. Hinzu kommt die schlechte Verträglichkeit dieser Medikamente, da es bei der Behandlung zu Hypotonien kommen kann, sowie das autonome Nervensystem beeinträchtigt werden kann. Daher sollte bei der kardialen Amyloidose, insbesondere bei PatientInnen mit HFpEF auf Medikamente, die sich zur Behandlung der Herzinsuffizienz etabliert haben, möglichst verzichtet werden. Bei PatientInnen mit HFREF hingegen kann eine neurohumorale Therapie in Betracht gezogen werden. (41)

Bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, bei denen eine Frequenzkontrolle erforderlich ist, sollten Amiodaron und Betablocker gegenüber Digitalis-Derivaten und Kalziumkanalblockern bevorzugt eingesetzt werden. (41)

1.1.2.4.2 Device-Therapie

Für die symptomatische Behandlung bei PatientInnen mit höhergradigem AV-Block ist der Herzschrittmacher eine sinnvolle Option. Die Indikation zur prophylaktischen Implantation eines ICD ist nach wie vor ungewiss. In einer retrospektiven Analyse von 53 PatientInnen, von denen 41 einer ICD-Implantation unterzogen wurden, zeigte sich kein Überlebensvorteil für PatientInnen nach ICD-Implantation im Vergleich zu PatientInnen ohne ICD. Insgesamt sind die Daten zur ICD-Implantation zur Primärprävention nach wie vor spärlich und zeigen zusätzlich keine Verbesserung der Prognose. (40)

1.1.2.4.3 Spezifische Therapie der AL-Amyloidose

Gegenwärtig gibt es noch keinen zugelassenen Wirkstoff für PatientInnen mit AL-Amyloidose. Die Behandlung der zugrundeliegenden Grunderkrankung sollte aber so rasch wie möglich eingeleitet werden. Es werden Pharmaka eingesetzt, die sich bei der Behandlung von Myelomen und Lymphomen bewährt und durchgesetzt haben. Im Vordergrund der medikamentösen Therapie steht die Senkung der amyloidogenen freien Leichtketten. Die Wahl des richtigen Medikaments, sowie dessen Dosierung muss individuell ausgewählt und angepasst werden. Eine spezifische kardiale Therapie ist derzeit jedoch noch nicht verfügbar. (41)

Zur Auswahl der Behandlung werden Kriterien wie Alter, Karnofsky-Index, NYHA-Stadium sowie die Organbeteiligung herangezogen. (41)

Die Dauer der Behandlung ist vom Ansprechen der Behandlung abhängig, deshalb ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Falls die ausgewählte medikamentöse Behandlung nicht anspricht, sollte ein Therapiewechsel in Erwägung gezogen werden.

Retrospektive Studien haben gezeigt, dass der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab eine neue Option für PatientInnen mit fortgeschrittener kardialer Involvierung ist. Im Allgemeinen zeigen PatientInnen mit kardialer Amyloidose aber eine schlechte Verträglichkeit von standardisierten Immuntherapieschemata. (41)

Zur Senkung der freien Leichtketten bei der AL-Amyloidose hat sich eine kombinierte Chemotherapie als wirksam gezeigt. (43)

1.1.2.4.4 Spezifische Therapie der ATTR-Amyloidose

Derzeit konzentriert sich die Behandlung der ATTR-Amyloidose auf die unterschiedlichen Stadien der TTR-Amyloid-Kaskade, die Reduktion der TTR-Produktion, die Stabilisierung des TTR und die Entfernung des Amyloids, aus dem Gewebe, wo es sich abgelagert hat. (43) Um die Amyloidbildung zu unterbinden, wurde die orthotope Lebertransplantation bei ATTRv-Amyloidose eingesetzt, da 95% des TTR-Proteins von der Leber produziert wird. Am häufigsten wird die orthotope Lebertransplantation bei PatientInnen mit der Val30Met-Mutation und einem primären neuropathischen Phänotyp durchgeführt. Die Überlebensrate nach Lebertransplantation bei Val30Met-PatientInnen beträgt > 50% nach 20 Jahren. Obwohl das Überleben durch eine Lebertransplantation verlängert wird, kommt es nicht zu einem Stillstand der kardialen Dysfunktion. (43)

Neuartige Therapeutika wie Tafamidis, welches die Bildung von TTR-Amyloid verhindert, könnte die Behandlung und Prognose der ATTR-Amyloidose erheblich verbessern. (42)

Bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz aufgrund einer kardialen Beteiligung bei ATTR-Amyloidose reduzierte die Therapie mit Tafamidis die Gesamtmortalität und kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte. Ebenfalls wurde gezeigt, dass Tafamidis die durch die Erkrankung verursachte Abnahme der Lebensqualität signifikant reduziert. (51)

1.1.2.4.5 Spezifische Therapie der senilen ATTR-Amyloidose

PatientInnen, die an einer Herzinsuffizienz als Folge der ATTRwt-Amyloidose leiden, werden symptomatisch und spezifisch behandelt. Tafamidis, ein TTR-Stabilisierer, spielt eine entscheidende Rolle bei der medikamentösen Therapie der ATTRwt-Amyloidose und reduziert die Sterblichkeit und das Risiko für Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz. Die number needed to treat beträgt 7-8, um einen Tod in 30 Monaten zu verhindern. (51) Da

die Erkrankung meistens erst im siebten oder achten Lebensjahrzehnt auftritt, sollten auch die mit dem Alter verbundenen Komorbiditäten berücksichtigt und therapiert werden. (40)

1.1.2.5 Komplikationen

Es können eine Vielzahl kardialer Komplikationen unterschiedlichster Art auftreten. Herzinsuffizienz aufgrund von diastolischen und/oder systolischen Funktionsstörungen, atriale sowie ventrikuläre Arrhythmien, Erregungsleitungsstörungen, embolische Ereignisse und seltener SCD. (48)

In einer groß angelegten Autopsiestudie wurde ein gehäuftes Auftreten von intrakardialen Thromben bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose aufgezeigt. Jenes zeigte sich insbesondere bei AL-PatientInnen. Die meisten Thromben bildeten sich in den Vorhöfen, trotz normalem Sinusrhythmus und erhaltener EF. (52)

Bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose vom ATTRwt-Subtyp sind VHF und Reizleitungsstörungen wie AV-Blöcke und Schenkelblöcke häufiger als bei den anderen Subtypen. (42)

Die Beteiligung des Herzens bei Amyloidose kann viele schwerwiegende Folgen haben: (48)

- Schwere systolische Herzinsuffizienz mit anfänglich erhaltener LVEF und verminderter linksventrikulärer Dehnbarkeit aufgrund von Amyloid-Ablagerungen und fortgeschrittener diastolischer Dysfunktion.
- Eine verringerte LVEF kann auf eine diastolische Dysfunktion folgen und zu einer terminalen und somit tödlichen Herzinsuffizienz führen.
- Chronisch erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck führt zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs und kann anschließend zu paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern führen. Vorhoffthromben sind bei kardialer Amyloidose, vor allem bei AL-Amyloidose, häufig, auch bei PatientInnen mit Sinusrhythmus, und können systemische Embolien verursachen.

- Nicht anhaltende oder anhaltende ventrikuläre Arrhythmien sind ebenfalls mögliche Komplikationen der kardialen Amyloidose.
- Erregungsleitungsstörungen sind bei kardialer ATTRwt-Amyloidose häufiger anzutreffen und werden durch Schrittmacherimplantationen behandelt und im besten Falle verhindert.
- Orthostatische hypotensive Episoden sind auf eine autonome Dysfunktion und/oder eine neurovegetative Beteiligung zurückzuführen oder haben eine hypovolämische Ursache. Eine schwere Dysautonomie kann Synkopen verursachen, bei diesen PatientInnen sollte auf eine hypotensive kardiale Behandlung (ACE-Hemmer etc.) verzichtet werden.

In seltenen Fällen können auch pectanginöse Beschwerden auftreten, wenn Amyloidablagerungen den mikrokoronaren Kreislauf betreffen, während die makrokoronaren Gefäße in der Regel frei von signifikanten Stenosen bleiben.

1.1.2.6 Mortalität

Die kardiale Beteiligung bei Amyloidose führt zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität. Dies wird jedoch häufig auf das schnelle Fortschreiten und die schlechte Prognose der AL-Amyloidose zurückgeführt. (42) Die ATTRwt- und die ATTRv-Amyloidose hingegen weisen eine bessere Prognose als die AL-Amyloidose auf. (48)

Die ATTRv-Amyloidose weist eine bessere Prognose als die AL-Amyloidose auf, obwohl die ATTR-Amyloidose mit einer stärkeren Hypertrophie des Myokards einhergeht. Es wird angenommen, dass die schlechtere Prognose bei AL-Amyloidose im Wesentlichen auf die Toxizität der zirkulierenden freien Leichtketten zurückzuführen ist. (42)

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2020 hat gezeigt, dass Personen mit dem AL-Subtyp im Vergleich zu Personen mit dem ATTRwt-Subtyp ein 2,88-faches höheres Sterberisiko aufweisen. Dieser Unterschied war unabhängig von Alter, Geschlecht, NYHA-Klassifikation und LVEF. (42)

Ebenfalls wurde gezeigt, dass PatientInnen mit ATTRwt-Amyloidose eine höhere Mortalität aufweisen als beispielsweise PatientInnen mit Hypertropher Kardiomyopathie. (42)

Abbildung 13 zeigt, dass die ATTRv-Amyloidose mit kardialer Beteiligung eine schlechtere Prognose als die HCM aufweist.

Im Vergleich dazu ist die Prognose bei ATTRwt-Amyloidose etwas besser als bei AL-Amyloidose. Jedoch ist die Prognose der ATTRwt-Amyloidose im Vergleich zu anderen Formen der Kardiomyopathie ungünstiger. Insbesondere zeigt sich aber die besonders hohe Mortalität bei AL-Amyloidose. Ebenfalls weist die AL-Amyloidose die schlechteste Prognose unter den verschiedenen Ätiologien der Herzinsuffizienz auf. (42) Abbildung 13

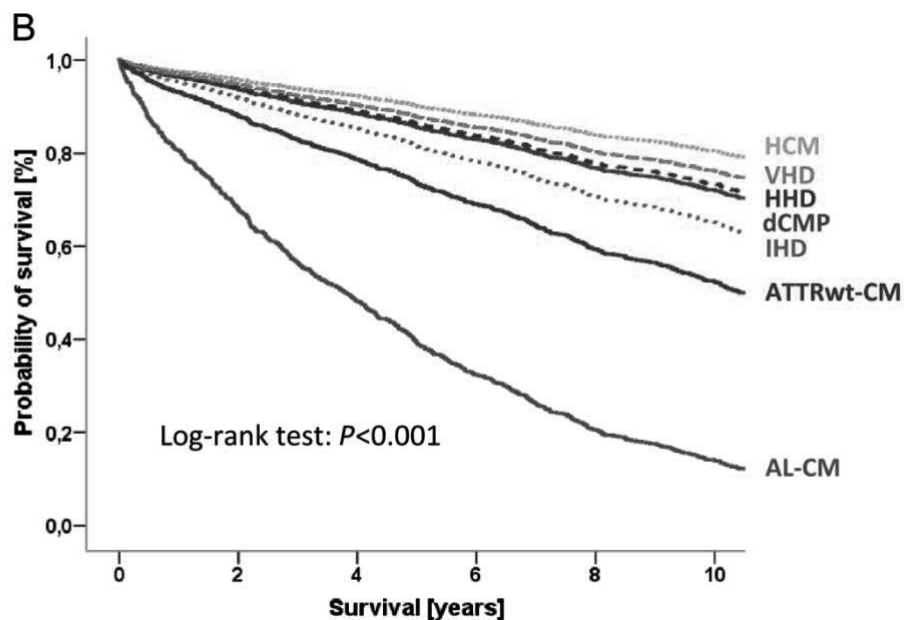


Abbildung 13: Kaplan-Meier Schätzung des Überlebens, dargestellt nach der zugrunde liegenden Ursache der Herzinsuffizienz und der Subtypen der kardialen Amyloidose. AL-CM, AL-kardiale Amyloidose; ATTRwt-CM, ATTR-Wildtyp-Kardiomyopathie; dCMP, dilatative Kardiomyopathie; HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; HHD, hypertensive Herzerkrankung; IHD, ischämische Herzerkrankung; VHD, valvuläre Herzerkrankung. (42) Abbildung aus (42).

Unabhängig vom zugrunde liegenden Subtyp liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei ca. 40%. (42)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Dies ist eine Querschnittsanalyse des HCM-Registers der Abteilung für Kardiologie der Universitätsklinik Graz. Das HCM-Register wurde im Februar 2019 begonnen und schließt alle PatientInnen über 18 Jahren ein, die in der HCM-Ambulanz der Universitätsklinik für Kardiologie behandelt wurden und eine schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet haben.

Es wurden die Daten von 121 PatientInnen untersucht, die von 2019-2020 in das HCM-Register der Universitätsklinik für Kardiologie aufgenommen wurden und eine genetisch gesicherte Diagnose einer sarkomerischen hypertrophen Kardiomyopathie, eine gesicherte Diagnose ohne Mutationsnachweis für eine HCM oder eine kardiale Beteiligung bei Amyloidose vorwiesen.

PatientInnen mit Morbus Anderson-Fabry, einer hypertensiven Kardiomyopathie, einer Hämochromatose oder anderen Diagnosen wurden nicht berücksichtigt.

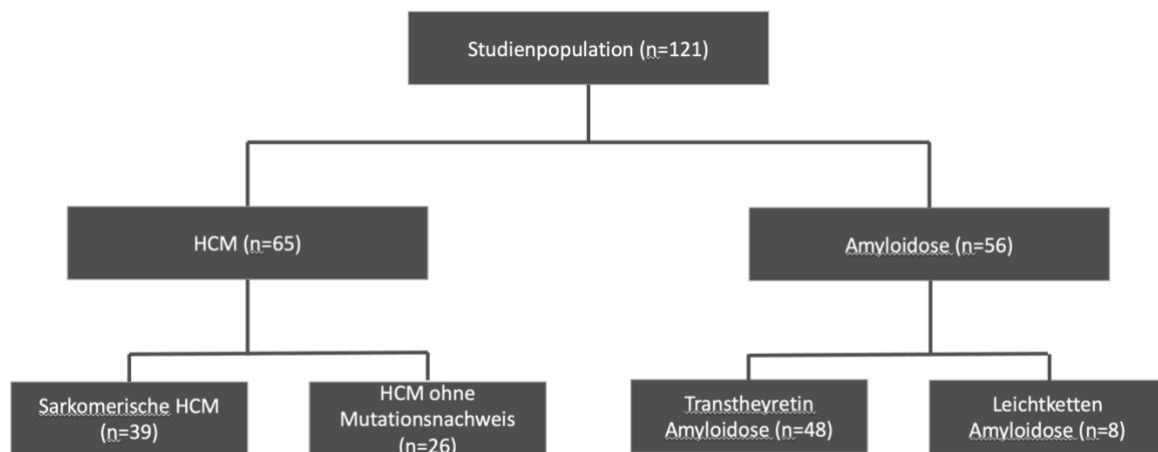


Abbildung 14: Die 121 PatientInnen konnten in 65 (54%) PatientInnen mit HCM und 56 (46%) PatientInnen mit kardialer Amyloidose unterteilt werden. Die 56 Amyloidose-PatientInnen ergaben sich aus 48 TTR- und 8 AL-PatientInnen. Von den 65 HCM-PatientInnen hatten 39 PatientInnen eine genetisch gesicherte sarkomerische HCM. Die restlichen 26 PatientInnen wiesen eine Hypertrophe Kardiomyopathie ohne Mutationsnachweis auf. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.

2.2 Datengrundlage

Alle vorhandenen Daten stammen aus dem Kommunikations- und Informationsnetzwerk (Medocs) der Universitätsklinik Graz und dem HCM-Register der Universitätsklinik für Kardiologie im Zeitraum von 2019-2020.

2.3 Rekrutierungsverfahren

Es wurden alle PatientInnen über 18 Jahre inkludiert, die in der HCM-Ambulanz behandelt wurden und eine Einwilligung unterschrieben haben.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

2.4.1 Einschlusskriterien

- Es wurden nur PatientInnen inkludiert, die in der HCM-Ambulanz der Universitätsklinik für Kardiologie behandelt wurden und eine gesicherte Diagnose für HCM oder kardialer Amyloidose aufwiesen, eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben und somit in das HCM-Register aufgenommen wurden.

2.4.2 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre

2.5 Erhobene Variablen

Die Daten stammen aus dem Kommunikations- und Informationsnetzwerk (Medocs) der Universitätsklinik Graz sowie dem HCM-Register der Universitätsklinik für Kardiologie. Dafür wurden die PatientInnen-geschichte, Operationsberichte, Arztbriefe sowie Dekurse von 121 PatientInnen des HCM-Registers herangezogen.

In dieser Arbeit wurde die Prävalenz von ungeplanten/akuten Hospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ursachen untersucht. Alle derartigen Events wurden in einer Datenbank (Excel-Tabelle) dokumentiert. Kardiovaskuläre Hospitalisierungen wurden definiert als ungeplanter stationärer Krankenhausaufenthalt aufgrund kardialer und vaskulärer Ursachen.

Als kardiale Ursachen wurden Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit hypertensiver Entgleisung, Synkope, Myokardinfarkt, kardiale Dekompensation und Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern/-flattern, AVB III, anhaltende ventrikuläre Arrhythmie) klassifiziert. Als vaskuläre Ursachen wurden Hospitalisierungen aufgrund eines Schlaganfalles oder einer Lungenembolie definiert.

Alle elektiven Hospitalisierungen aufgrund geplanter Interventionen (z.B. ICD- oder Schrittmacherimplantation, Herzchirurgie, Kardioversion, PTSMA) wurden nicht berücksichtigt.

Als major adverse cardiac events (MACE) wurden alle ungeplanten kardiovaskulären Hospitalisierungen, Tod durch kardiovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Ursachen und Überleben nach Herz-Kreislauf-Stillstand (ROSC) zusammengefasst.

2.6 Statistische Methode

Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert in einer Excel-Tabelle und die Auswertung der gesammelten Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 27 durchgeführt. Parametrische Variablen wurden mittels Kolmogorow-Smirnov Test und visueller Inspektion auf Normalverteilung getestet.

Die Gruppenvergleiche (HCM vs. Amyloidose) wurden mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ durchgeführt.

Kategorische Variablen wurden deskriptiv mittels Häufigkeit und Prozent beschrieben. Kontinuierliche Variablen sind dargestellt durch Mittelwert \pm Standardabweichung oder andernfalls als Median (25. Und 75. Perzentile).

2.7 Ethik-Kommission

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt mit der EK-Nummer 30-286 ex 17/18. Das Studiendesign entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

2.8 Datenschutz

Alle Daten stammen aus dem Medocs der Universitätsklinik Graz und dem HCM-Register der Universitätsklinik für Kardiologie. Die Personendaten wurden mit Nummern kodiert und anonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen. Identifizierende Merkmale wie der Name wurden dabei nicht übernommen. Die Daten wurden anonymisiert ausgewertet und eine Rückverfolgung ist nicht möglich. Zudem hatten nur Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Kardiologie Zugriff auf die anonymisierten Daten.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Klinische Charakteristika

Die 121 PatientInnen ließen sich in 65 (54%) PatientInnen mit HCM und 56 (46%) PatientInnen mit kardialer Amyloidose unterteilen. Die 56 Amyloidose-PatientInnen ergaben sich aus 48 TTR- und 8 AL-PatientInnen. Von den 65 HCM-PatientInnen hatten 39 PatientInnen eine genetisch gesicherte sarkomerische HCM. Die restlichen 26 PatientInnen wiesen eine HCM ohne Mutationsnachweis auf. Abbildung 15, Abbildung 14

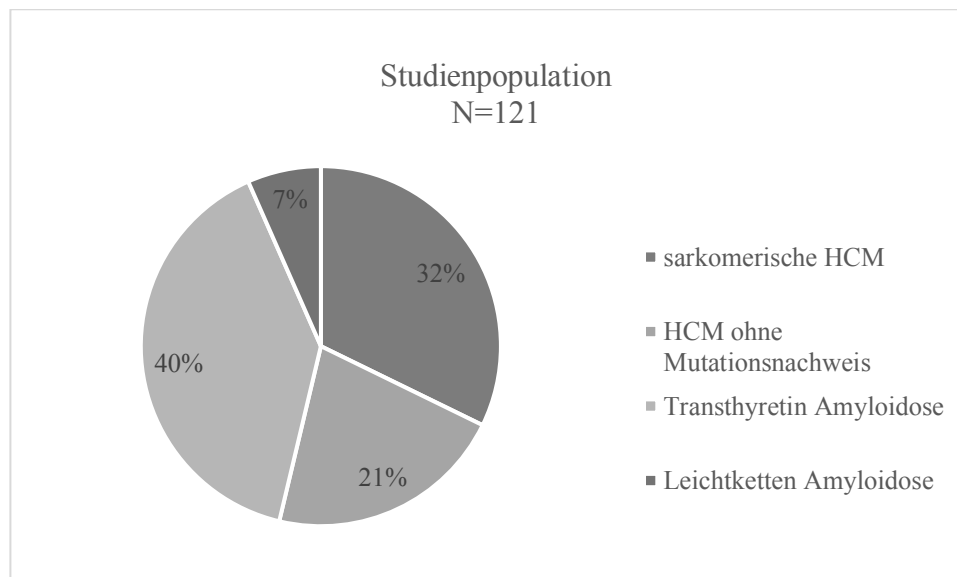


Abbildung 15: Aufteilung der Studienpopulation (N=121) in 65 HCM-PatientInnen und 56 Amyloidose-PatientInnen. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.

Von den 121 PatientInnen waren 44 weiblichen und 77 männlichen Geschlechts, dementsprechend belief sich die Geschlechterverteilung auf 63,6% (männlich) zu 36,4% (weiblich).

Es wurden auch noch mögliche beeinflussende Variablen näher untersucht. Die gesamte Kohorte war im Mittel $63,73 \pm 16,47$ Jahre alt (Min: 23 Jahre; Max: 89 Jahre). Abbildung

16 Der Body-Mass-Index (BMI) lag bei $26,65 \pm 4,95$, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) belief sich auf Werte von $72,27 \pm 23,42$ ml/min/1,73m² KOF, NT-proBNP lag bei 1372 (407, 3612), das Troponin T lag bei 24 (11, 54), der HbA1c-Wert belief sich auf $39,53 \pm 6,89$, der CK-Mb-Wert lag im Mittel bei $14,43 \pm 4,74$ und der Blutdruck belief sich im Mittel auf $137,33 \pm 19,09$ systolisch und $81,48 \pm 10,06$ diastolisch.

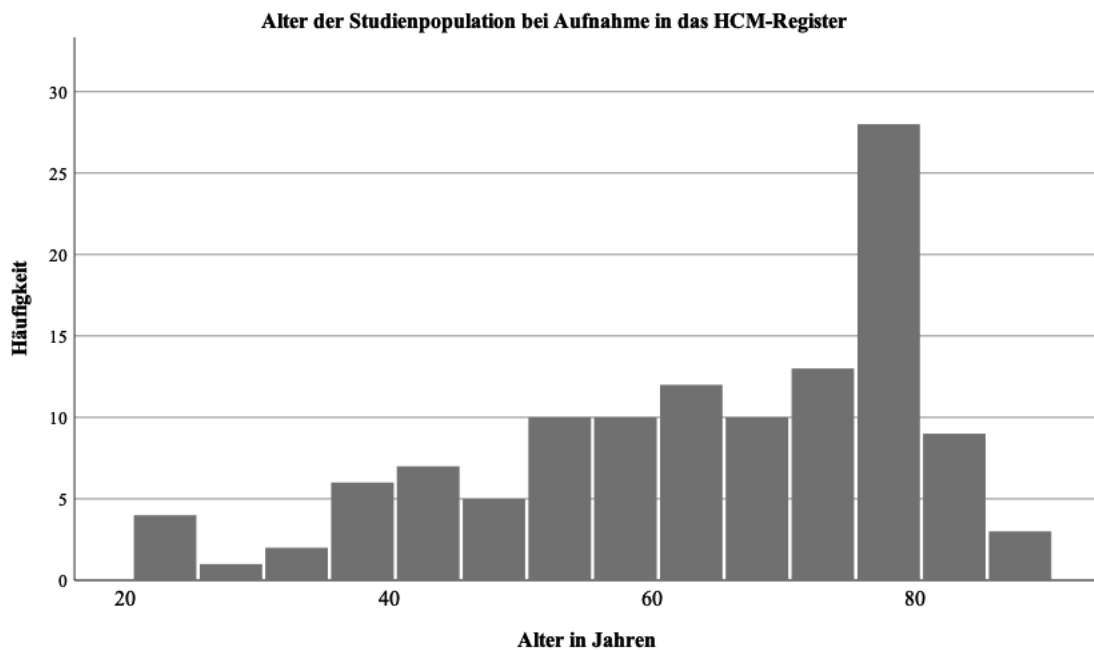


Abbildung 16: Altersverteilung der Studienpopulation. Die gesamte Kohorte war im Mittel $63,73 \pm 16,47$ Jahre alt (Min: 23 Jahre; Max: 89 Jahre).

3.2 Vergleich zwischen HCM und Amyloidose

Anschließend wurden die HCM-PatientInnen mit den Amyloidose-PatientInnen verglichen. Die Amyloidose-PatientInnen waren signifikant älter als die HCM-PatientInnen ($75,14 \pm 9,014$ vs. $53,54 \pm 15,234$ Jahre; $p < 0,001$) und hatten auch signifikant höhere NT-proBNP-Werte (3020 (1623, 5100) vs. 593 (202, 1429); $p < 0,001$). Abbildung 17, Abbildung 18

HCM-PatientInnen wiesen hingegen einen signifikant höheren BMI ($27,81 \pm 5,87$ vs. $25,27 \pm 3,04$; $p=0,040$) sowie einen höheren systolischen ($140,90 \pm 20,76$ vs. $132,67 \pm 15,72$; $p=0,042$) und diastolischen ($83,96 \pm 10,80$ vs. $78,23 \pm 8,018$; $p=0,005$) Blutdruck auf. Amyloidose-PatientInnen hatten eine signifikant schlechtere eGFR ($61,12 \pm 18,72$ vs. $81,71 \pm 22,96$; $p<0,001$) und auch ein signifikant höheres Troponin T ($68,14 \pm 45,53$ vs. $16,19 \pm 11,49$; $p<0,001$). Der HbA1c-Wert war bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose auch signifikant höher als bei PatientInnen mit sarkomerischer HCM ($41,45 \pm 5,48$ vs. $37,95 \pm 7,55$; $p=0,007$).

Alle klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1: klinische Charakteristika genauer aufgelistet.

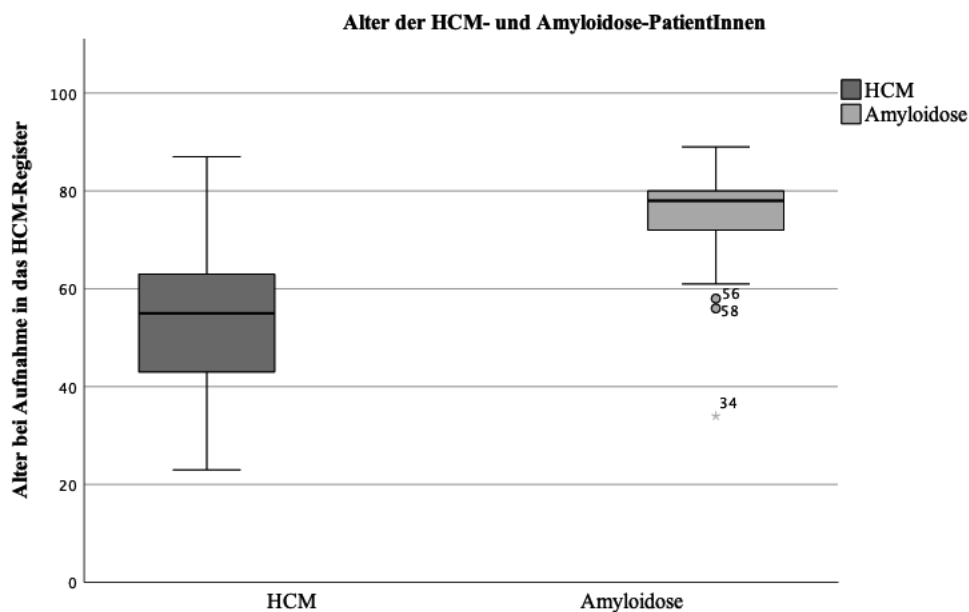


Abbildung 17: Alter der HCM- und Amyloidose-PatientInnen. Die Amyloidose-PatientInnen waren signifikant älter als die HCM-PatientInnen ($75,14 \pm 9,014$ vs. $53,54 \pm 15,234$ Jahre; $p<0,001$). HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.

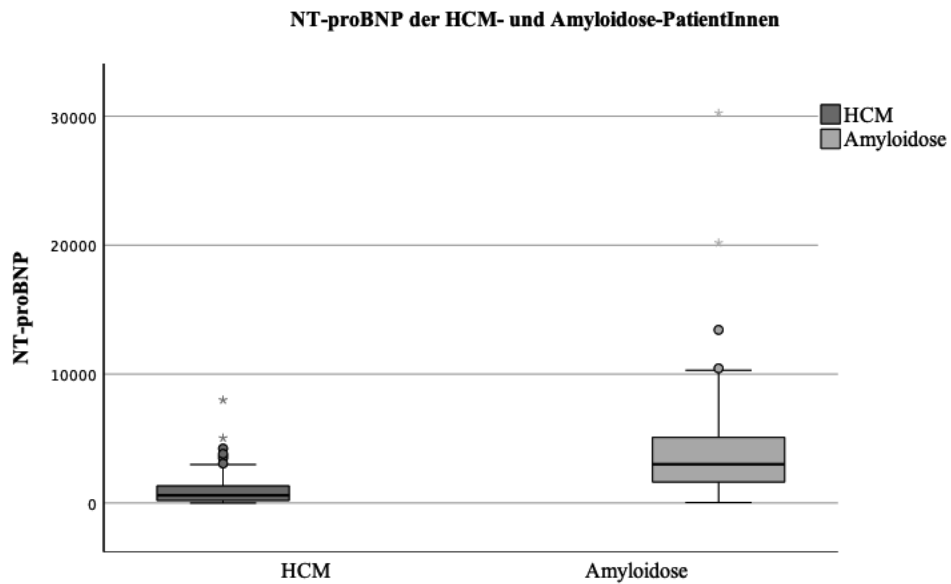


Abbildung 18: NT-proBNP-Werte der HCM- und Amyloidose-PatientInnen. Die Amyloidose-PatientInnen hatten signifikant höhere NT-proBNP-Werte (3020 (1623, 5100) vs. 593 (202, 1429); $p < 0,001$). HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.

Tabelle 1: klinische Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der HCM- und Amyloidose-PatientInnen im Vergleich.

Charakteristik	HCM + Amyloidose (n=121)	HCM (n=65)	Amyloidose (n=56)	t-Test/Mann-Whitney-U-Test
	n (%) / Mittelwert ± SA / Median (25., 75. Perzentile)	n (%) / Mittelwert ± SA / Median (25., 75. Perzentile)	n (%) / Mittelwert ± SA / Median (25., 75. Perzentile)	p
Frauen	44 (36,4%)	34 (52,3%)	10 (17,9%)	p<0,001
Alter (Jahre)	63,73 ± 16,47	53,54 ± 15,234	75,14 ± 9,014	p<0,001
BMI	26,65 ± 4,95	27,81 ± 5,87	25,27 ± 3,04	p=0,040
RR systolisch (mmHg)	137,33 ± 19,09	140,90 ± 20,76	132,67 ± 15,72	p=0,042
RR diastolisch (mmHg)	81,48 ± 10,06	83,96 ± 10,80	78,23 ± 8,018	p=0,005
eGFR	72,27 ± 23,42	81,71 ± 22,96	61,12 ± 18,72	p<0,001
Kreatinin (mg/dl)	1,16 ± 0,96	0,96 ± 0,24	1,39 ± 1,36	p=0,542
Troponin T (pg/ml)	39,23 ± 40,67	16,19 ± 11,49	68,14 ± 45,53	p<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	1372 (407, 3612)	593 (202, 1429)	3020 (1623, 5100)	p<0,001
HbA1c (mmol/mol)	39,53 ± 6,89	37,95 ± 7,55	41,45 ± 5,48	p=0,007
Herzfrequenz (bpm)	69,31 ± 13,42	70,28 ± 14,09	67,92 ± 12,56	p=0,654
CK (U/L)	117,59 ± 72,73	120,30 ± 80,39	114,39 ± 63,06	p=0,961
CK-Mb (U/L)	14,43 ± 4,74	14,66 ± 5,39	14,17 ± 3,86	p=0,578

Abkürzungen: BMI, body mass index; RR, Blutdruck; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; HbA1c, Hämoglobin A1c; CK, Kreatininkinase; CK-Mb, Kreatininkinase muscle-brain type

Die 121 PatientInnen wurden durchschnittlich $1,1 \pm 0,5$ Jahre lang beobachtet. Dies entspricht 133,1 Patientenjahre. In dem beobachteten Zeitraum zeigten sich insgesamt 19 ungeplante Hospitalisierungen bei 16 PatientInnen (13,2% der Studienpopulation; durchschnittlich 1,19 Krankenhausaufenthalte pro hospitalisierter Patientin/hospitalisiertem Patient). Vier PatientInnen wurden in dem beobachteten Zeitraum zweimal hospitalisiert.

Der häufigste Grund einer akuten/ungeplanten Hospitalisierung waren PatientInnen mit kardialer Dekompensation (9/19; 47,4% aller Hospitalisierungen), gefolgt von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzrhythmusstörung (3/19; 15,8% aller Hospitalisierungen). Die insgesamt drei Hospitalisierungen aufgrund einer Herzrhythmusstörung setzten sich wie folgt zusammen: Zwei Hospitalisierungen im Zusammenhang mit Vorhofflimmern und eine Hospitalisierung aufgrund eines AV-Block Grad III. Des Weiteren wurden Schlaganfälle (3/19; 15,8%), Synkopen (2/19; 10,5%), eine Lungenembolie (1/19; 5,3%) sowie ein Myokardinfarkt (NSTEMI) (1/19; 5,3%) als Ursache eines ungeplanten Krankenhausaufenthaltes beobachtet.

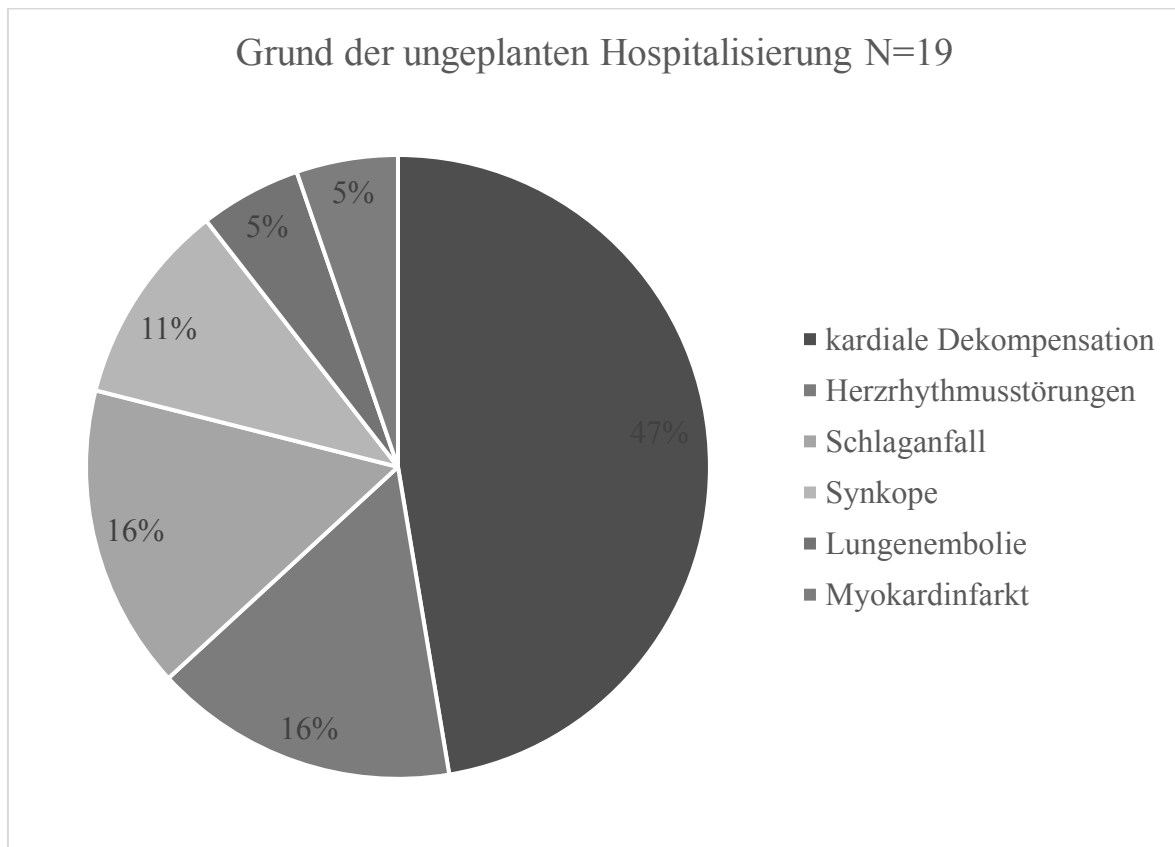


Abbildung 19: Grund der ungeplanten Hospitalisierungen. Im beobachteten Zeitraum wurden bei 16 PatientInnen, 19 ungeplante Hospitalisierungen beobachtet. Vier PatientInnen wurden dabei zweimal hospitalisiert.

In dem beobachteten Zeitraum kam es insgesamt zu vier Todesfällen (4/121; 3,3%). Zwei aufgrund eines septischen Zustandsbildes, ein Todesfall im Zusammenhang mit einem Myelom bei Amyloidose und ein Todesfall aufgrund eines SCD. Somit war nur einer der vier Todesfälle durch eine kardiovaskuläre Ursache bedingt. Ebenfalls waren alle Todesfälle bei den Amyloidose-PatientInnen zu beobachten. Abbildung 20

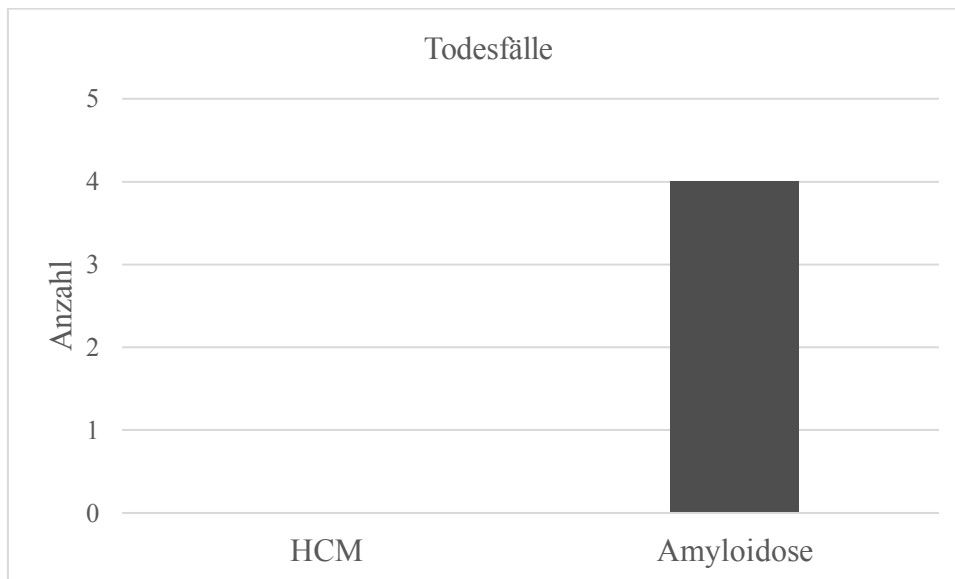


Abbildung 20: Todesfälle im beobachteten Zeitraum. Alle vier Todesfälle wurden bei den Amyloidose-PatientInnen beobachtet. Zwei Todesfälle nach septischen Zustandsbild, Ein Todesfall im Zusammenhang mit einem Myelom bei Amyloidose, Ein SCD. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie.

Anschließend wurde die Häufigkeit von MACE (ungeplante Hospitalisierung, ROSC, Tod) zwischen HCM-PatientInnen und Amyloidose-PatientInnen verglichen. Dabei zeigten sich signifikant mehr MACE bei den Amyloidose-PatientInnen als bei den HCM-PatientInnen (14 vs. 6; $p=0,027$). Bei 9,2% (6/65) aller HCM-PatientInnen sowie bei 25% (14/56) aller Amyloidose-PatientInnen konnte im beobachteten Zeitraum ein MACE festgestellt werden. Tabelle 2, Abbildung 21

Die insgesamt 20 MACE setzten sich aus 16 ungeplanten Hospitalisierungen aufgrund unterschiedlicher kardiovaskulärer Ursachen und vier Todesfällen zusammen. Wie in Abbildung 20 veranschaulicht, sind alle vier dokumentierten Todesfälle in der Amyloidose-Gruppe beobachtet worden.

Die insgesamt 16 PatientInnen, bei denen eine oder mehrere ungeplante Hospitalisierungen beobachtet wurden, setzten sich aus sechs HCM-PatientInnen und zehn Amyloidose-

PatientInnen zusammen. Somit sind 7,1% (4/56) aller Amyloidose-PatientInnen verstorben und bei 17,9% (10/56) wurde eine ungeplante Hospitalisierung beobachtet.

Tabelle 2: Häufigkeit der kardiovaskulären Events (MACE) bei HCM- und Amyloidose-PatientInnen.

	HCM N=65	Amyloidose N=56	Studienpopulation N=121
MACE	6 (9,2%)	14 (25%)	20 (16,5%)

Abkürzungen: HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; MACE, major adverse cardiac events

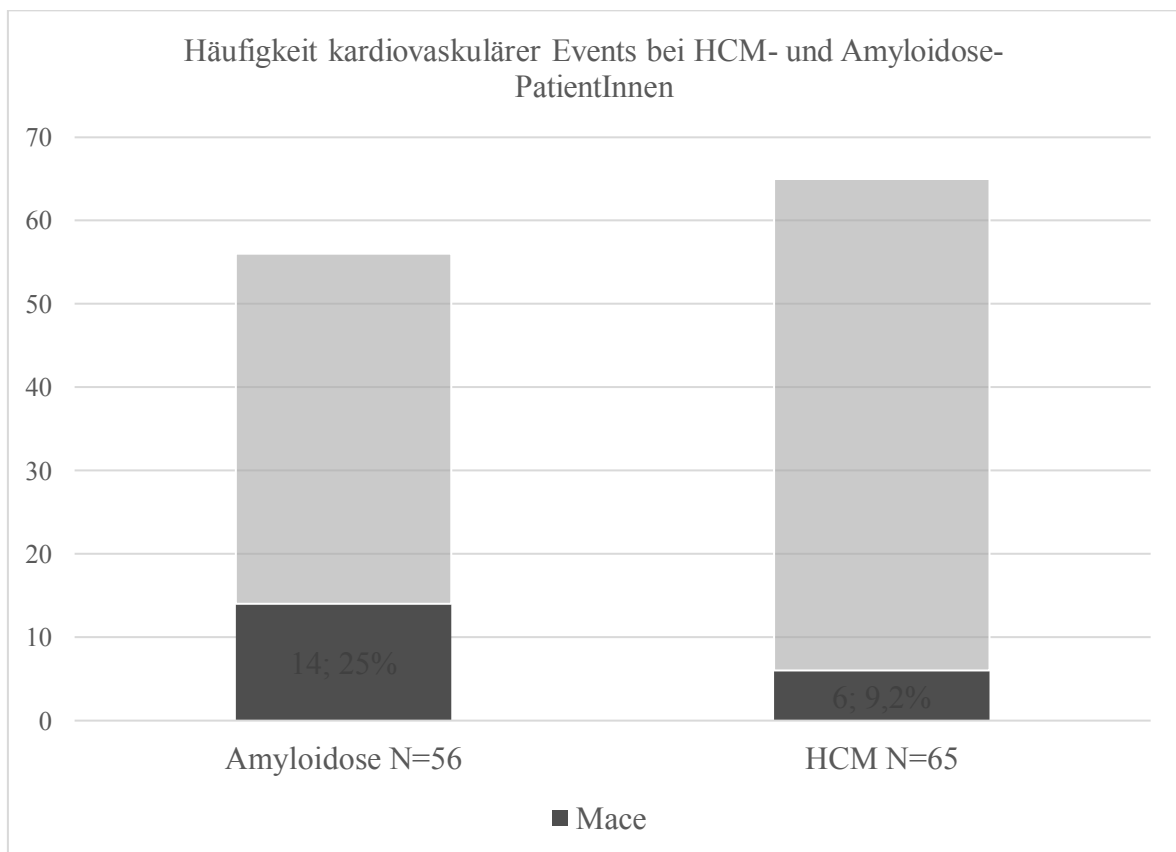


Abbildung 21: Häufigkeit kardiovaskulärer Events bei HCM- und Amyloidose-PatientInnen im beobachteten Zeitraum. Im Vergleich signifikant ($p=0,027$) mehr Events bei den Amyloidose-PatientInnen. Bei 25% der Amyloidose-PatientInnen wurde ein MACE beobachtet. Bei den HCM-PatientInnen hingegen nur bei 9,2%. HCM, Hypertrophe Kardiomyopathie; MACE, major adverse cardiac events.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Häufigkeit ungeplanter Hospitalisierungen, beziehungsweise der Häufigkeit von MACE bei PatientInnen mit HCM und kardialer Amyloidose. Bei einem Follow-up von durchschnittlich 1,1 Jahren kam es bei 16 von 121 PatientInnen zu einer ungeplanten Hospitalisierung. Außerdem konnten im beobachteten Zeitraum insgesamt 20 MACE beobachtet werden.

Bei dem Vergleich zwischen HCM- und Amyloidose-PatientInnen wurde ein signifikanter Unterschied aufgezeigt. Jedoch waren die PatientInnen der Amyloidose-Gruppe signifikant älter und hatten auch signifikant höhere NT-proBNP-Werte. Da NT-proBNP für die Beurteilung des Schweregrades und für die Prognose der Herzinsuffizienz herangezogen wird, muss davon ausgegangen werden, dass die Amyloidose-PatientInnen aufgrund der höheren NT-proBNP-Werte ein höheres Risiko für eine Hospitalisierung hatten. (31) Hier muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass NT-proBNP bei Amyloidose generell höher zu sein scheint als bei sarkomerischer HCM, vermutlich als Ausdruck der direkten Zellschädigung durch Amyloidfibrillen.

In anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass ein höheres Alter bei HCM-PatientInnen keinen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate hat. (53) Jedoch sind ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung und ein Nachweis einer sarkomerischen Genmutation wiederum starke Prädiktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis bei Hypertropher Kardiomyopathie. (21)

Dass die Hospitalisierungsrate bei HCM- sowie Amyloidose-PatientInnen mit kardialer Beteiligung höher ist als in der Allgemeinbevölkerung wurde in mehreren Publikationen bereits gezeigt. (53) (21) Ho et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien mit dem Alter abnimmt, das Risiko für Herzinsuffizienz und VHF mit dem Alter dagegen zunimmt. Dies gilt auch für PatientInnen, die vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert werden. (21)

In dieser Arbeit wurden nur die ungeplanten Hospitalisierungen berücksichtigt. Alle elektiven Hospitalisierungen aufgrund geplanter Interventionen (z.B. ICD- oder Schrittmacherimplantation, Herzchirurgie, Kardioversion, PTSM) wurden nicht berücksichtigt. In einer aktuellen Studie hat sich gezeigt, dass bei HCM-PatientInnen, ungeplante Hospitalisierungen so häufig vorkommen, wie elektive Krankenhausaufenthalte. (53)

Der Vergleich der Prognose zwischen HCM und kardialer Amyloidose wird in Abbildung 13 graphisch dargestellt. Dabei ist zu erwähnen, dass die AL-Amyloidose mit Abstand die schlechteste Prognose vorzuweisen hat und auch die ATTRwt-Amyloidose eine schlechtere Prognose als die HCM hat. Somit lässt sich sagen, dass bei kardialer Amyloidose im Vergleich zur HCM mit einer höheren Mortalität zu rechnen ist. (42) Auch in dieser Arbeit war die Anzahl an ungeplanten Hospitalisierungen und MACE bei PatientInnen mit kardialer Amyloidose höher als bei PatientInnen mit HCM. Tabelle 2, Abbildung 21

Die Krankheitslast der HCM wird von der Herzinsuffizienz und dem im späteren Verlauf der Erkrankung entwickelten VHF dominiert. (21) Auch in dieser Arbeit war die kardiale Dekompensation der Hauptgrund für eine ungeplante Hospitalisierung. Somit spielt eine engmaschige Kontrolle und die Therapieoptimierung, vor allem die der Herzinsuffizienztherapie, bei diesem PatientInnenkollektiv eine entscheidende Rolle.

Limitationen

Zu den Einschränkungen dieser Arbeit zählt die relativ kleine Anzahl an PatientInnen und auch die kurze Follow-up Zeit von 1,1 Jahren. Außerdem war das PatientInnenkollektiv in der Amyloidose-Gruppe signifikant älter und hatte im Mittel auch signifikant höhere NT-proBNP-Werte als die HCM-Gruppe. Durch das höhere Alter muss man von mehr Komorbiditäten in der Amyloidose-Gruppe ausgehen. Die höheren NT-proBNP-Werte sprechen auch für eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz, die ebenfalls mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate einhergeht. (31)

Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit eine signifikant höhere Hospitalisierungsrate und signifikant häufigeres Auftreten von MACE bei kardialer Amyloidose aufgezeigt werden. In etwas mehr als einem Jahr waren bei einem Viertel der Amyloidose-PatientInnen ein MACE zu beobachten. Zwar sind die Ergebnisse durch die relativ geringe Anzahl an PatientInnen, die kurze Follow-up Zeit und die signifikant höheren NT-proBNP-Werte bei Amyloidose-PatientInnen limitiert, jedoch spiegelt diese Arbeit insgesamt die schlechtere Prognose der Amyloidose mit kardialer Beteiligung im Vergleich zur Hypertrophen Kardiomyopathie wider. (42)

Engmaschige Kontrollen in einem spezialisierten Zentrum für HCM und kardiale Amyloidose sind für die Verbesserung der Prognose und Lebensqualität durch Ausreizung diagnostischer und therapeutischer Mittel bei dieser PatientInnengruppe von Bedeutung. Eine schnelle und korrekte Diagnosestellung ist Voraussetzung für einen schnellen Therapiebeginn, der wiederum mit einer besseren Prognose einhergeht. (43)

Durch verschiedene Strategien, die zu einer Verringerung der Hospitalisierungsrate führen, kann die Krankheitslast und somit die Lebensqualität entscheidend verbessert werden.

Ob wiederholte Krankenhausaufenthalte bei PatientInnen mit HCM oder kardialer Amyloidose mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen, muss in zukünftigen Studien noch gezeigt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Makavos G, Kairis C, Tselegkidi ME, Karamitsos T, Rigopoulos AG, Noutsias M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Failure Reviews*. Springer New York LLC; 2019.
2. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, 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). Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 2733–79.
3. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart. *Med Sci Law*. 1957;20(1):1–8.
4. Antunes M de O, Scudeler TL. Hypertrophic cardiomyopathy. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2020;27:100503. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100503>
5. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655–68.
6. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, 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. *Circulation*. 2011;124(24):783–831.
7. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83–99.
8. Maron BJ. Historical perspectives on sudden deaths in young athletes with evolution over 35 years. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;116(9):1461–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.072>
9. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10075):1253–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31321-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31321-6)
10. Limongelli G, Monda E, Tramonte S, Gagnano F, Masarone D, Frisso G, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020;299:186–91.
11. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults:

- Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation*. 1995;92(4):785–9.
12. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. 2015.
 13. Maron MS, Hallowell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivetto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol* [Internet]. 2016;117(10):1651–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.044>
 14. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Hear Fail*. 2018;6(5):376–8.
 15. Knickelbine T, Lesser JR, Haas TS, Brandenburg ER, Gleason-Han BK, Flygenring B, et al. Identification of Unexpected Nonatherosclerotic Cardiovascular Disease With Coronary CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009;2(9):1085–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.03.022>
 16. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A personal history. *Circ Res*. 2011;108(6):743–50.
 17. Guttmann OP, Pavlou M, O’Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):837–45.
 18. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(3):201–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.075>
 19. Marston S, Copeland O, Jacques A, Livesey K, Tsang V, McKenna WJ, et al. Evidence from human myectomy samples that MYBPC3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy through haploinsufficiency*. *Circ Res*. 2009;105(3):219–22.
 20. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al. Clinical Features and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy Associated With Triple Sarcomere Protein Gene Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1444–53.
 21. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–98.

22. Sherrid M V., Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000;36(4):1344–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00830-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00830-5)
23. Bruno L. Brauwald's Heart Disease. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
24. Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;67(12):1399–409. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.023>
25. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448–58.
26. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Tajik AJ, Gersh BJ, Ommen SR. Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and a Normal Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(3):229–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.071>
27. Liu H, Pozios I, Haileselassie B, Nowbar A, Sorensen LL, Phillip S, et al. Role of Global Longitudinal Strain in Predicting Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017;120(4):670–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.039>
28. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 142, *Circulation*. 2020. 558–631 p.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
30. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257–60.
31. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):18–20.
32. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, et

- al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: A multicenter evaluation. *Am Heart J*. 2002;144(5):834–9.
33. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759–69.
 34. Maron BJ, Casey SA, Olivotto I, Sherrid M V., Semsarian C, Autore C, et al. Clinical Course and Quality of Life in High-Risk Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2018;11(4):1–9.
 35. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):1–8.
 36. Veselka J. Hypertrophic Cardiomyopathy Is at Increased Risk of Thromboembolic Events: Deficiencies of CHA₂DS₂-VASc Score and How to Predict. *Can J Cardiol* [Internet]. 2019;35(12):1629–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.07.004>
 37. Okumura T, Kimura Y, Murohara T. Prediction of thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2020;84(5):700–1.
 38. Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, Connelly KA, Lee DS, Spears DA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario. *Circulation*. 2019;140(21):1706–16.
 39. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RHM, Udelson JE, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy \geq 60 years of age. *Circulation*. 2013;127(5):585–93.
 40. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2018;43(1):10–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003>
 41. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, Auer-Grumbach M, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(23–24):742–61.
 42. Kocher F, Kaser A, Escher F, Doerler J, Zaruba MM, Messner M, et al. Heart failure

- from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. *ESC Hear Fail*. 2020;7(6):3919–28.
43. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357–77.
 44. Hugo L. Monaco, Menico Rizzi AC. Hugo L. Monaco,* Menico Rizzi, Alessandro Coda. 1995;
 45. Kholová I, Niessen HWM. Amyloid in the cardiovascular system: A review. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):125–33.
 46. Yilmaz A, Bauersachs J, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, et al. Diagnostics and treatment of cardiac amyloidosis: Position paper of the German Cardiac Society (DGK). *Kardiologie*. 2019;13(5):264–91.
 47. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, Ikram A, Phelan D, et al. Subtype-specific interactions and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(3):1–9.
 48. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virost P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2013;106(10):528–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2013.06.051>
 49. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Hear Fail*. 2019;7(8):709–16.
 50. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Hear Fail*. 2019;6(6):1128–39.
 51. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–16.
 52. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420–6.
 53. Ciabatti M, Fumagalli C, Beltrami M, Vignini E, Martinese L, Tomberli A, et al. Prevalence, causes and predictors of cardiovascular hospitalization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol [Internet]*. 2020;318:94–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.07.036>