

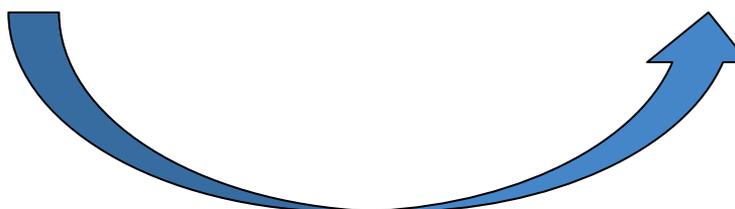
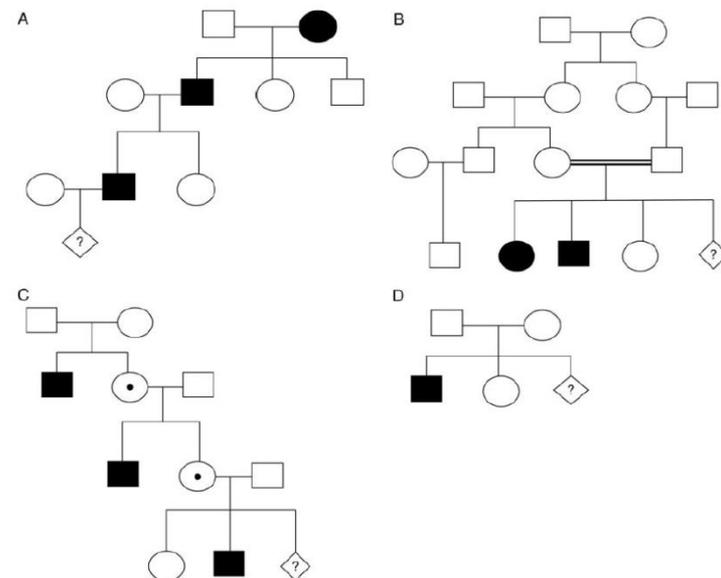
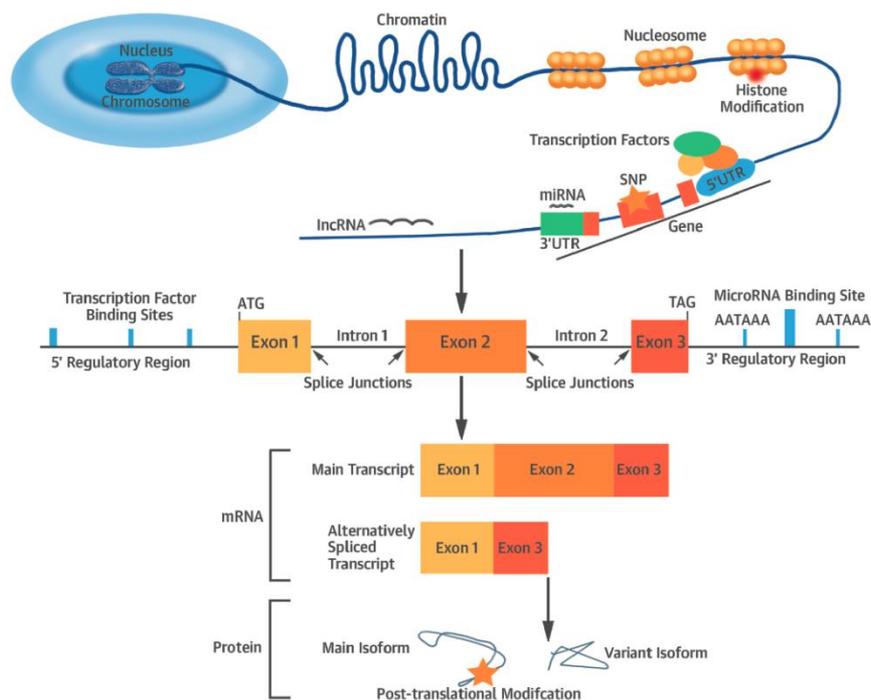


# Gendiagnostik bei Kardiomyopathien – Wann muss ich testen?

**Roman Pfister**



# Genetik!

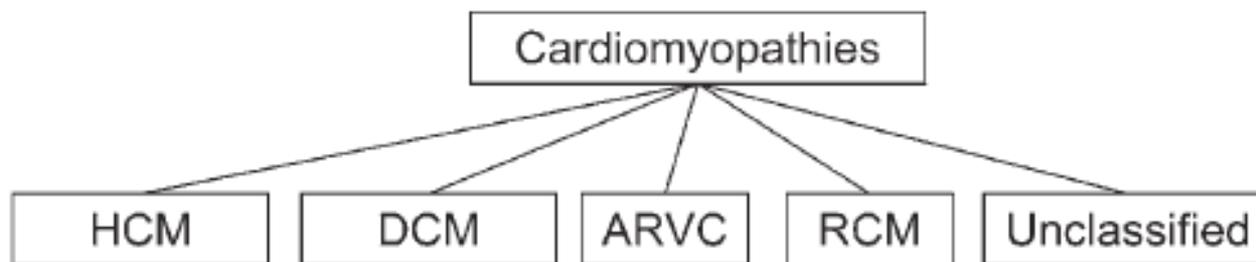


# Kardiomyopathien

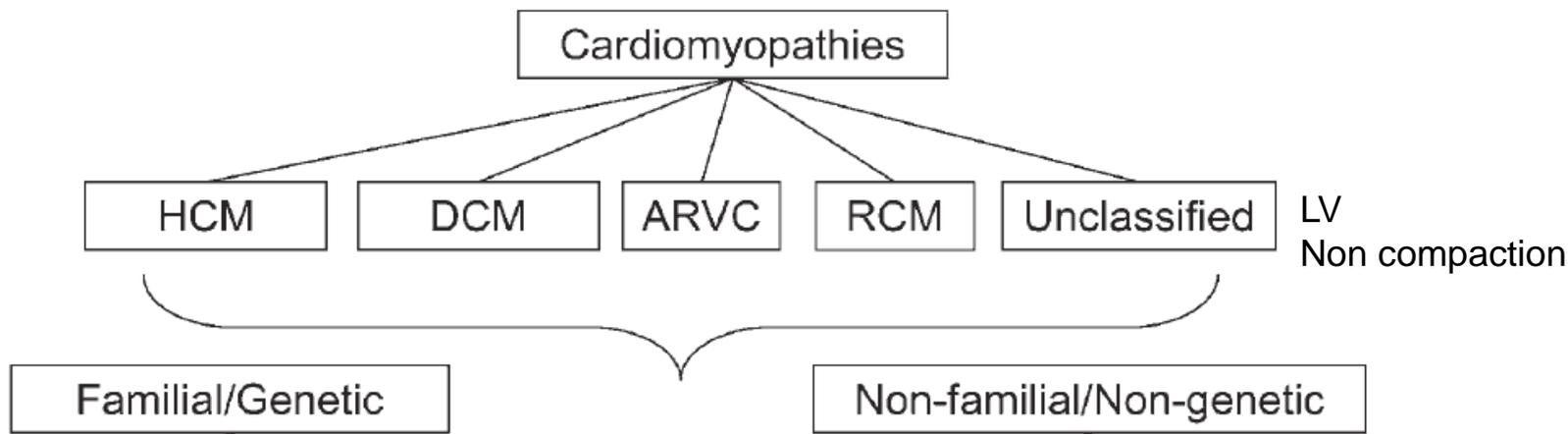


## Herzinsuffizienz

**Definition Europäische Gesellschaft für Kardiologie:**  
Herzmuskelerkrankungen, die nicht durch KHK, Hypertonie, Klappenerkrankung oder angeborene Vitien erklärbar ist

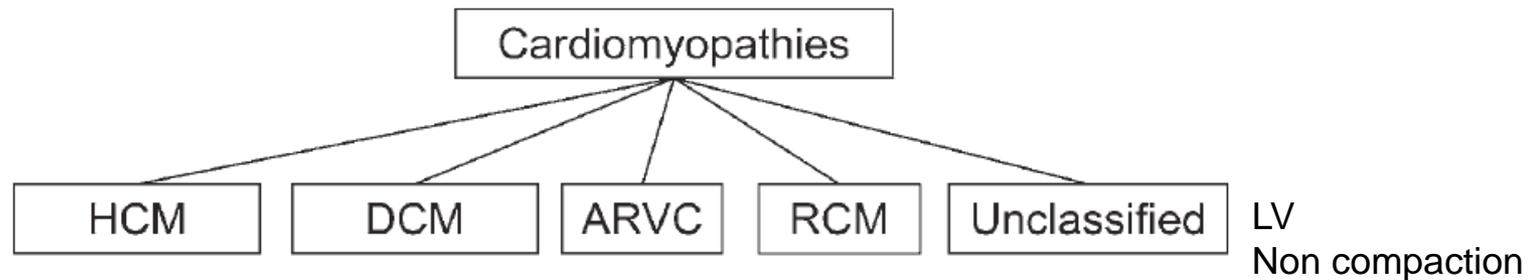


# Kardiomyopathien: Ursachen



- Welche haben eine genetische Ursache, die wir kennen?
- Wie heterogen ist Genetik, wieviel % macht bekannte Genetik aus?

# Genetik bei Kardiomyopathien



Prävalenz	1:500	Fam. 1:2500	1:4000			
Heterogenität	>25 Gene	>25 Gene	>10 Gene	>2 Gene		>10 Gene
Detektionsrate	50-60%	15-30% (fam -60%)	30-40%	?		20-30%

# Warum nicht jeden testen?

---



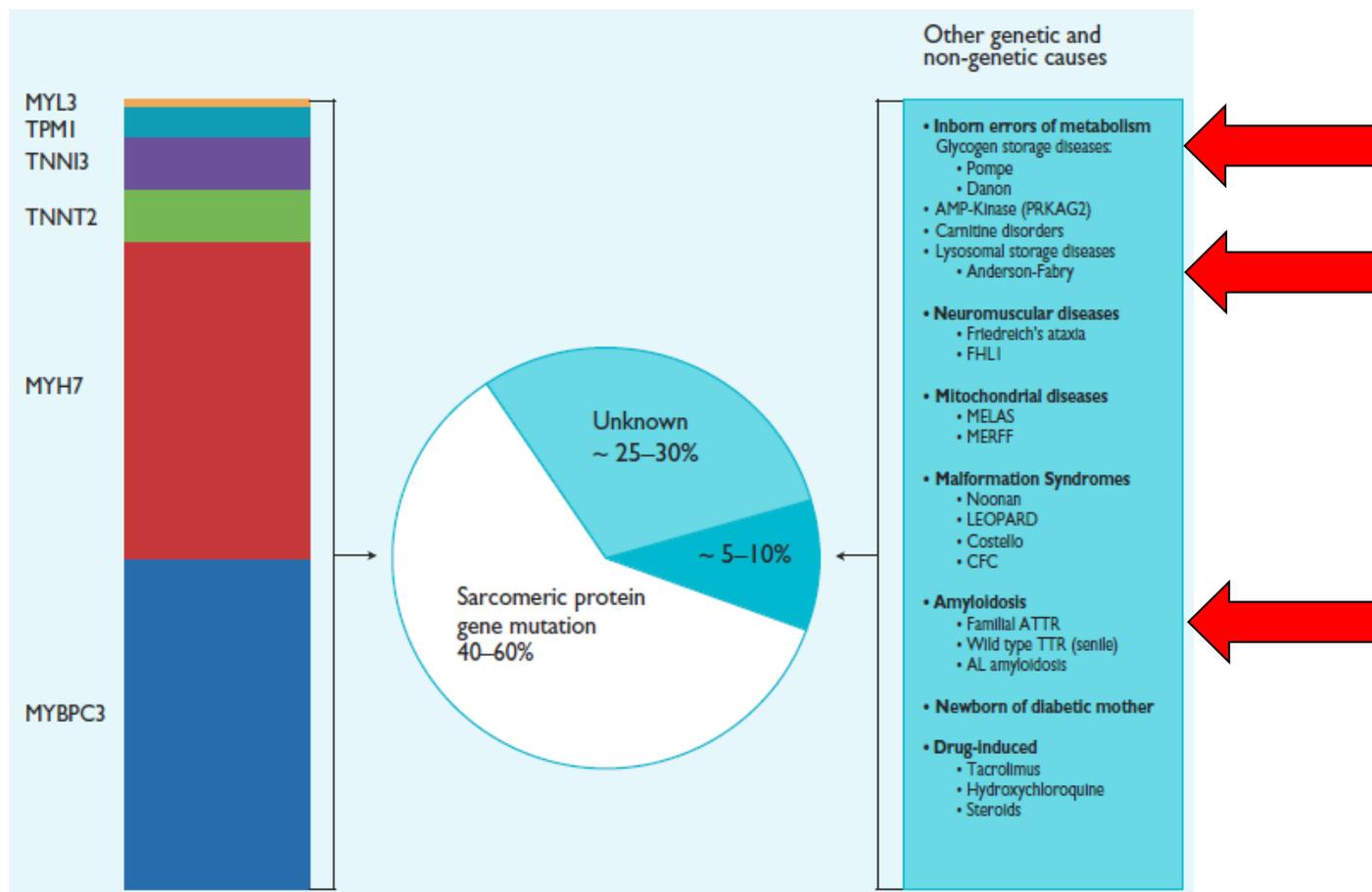
(Warum nicht jeden komplett Genom-Sequenzieren?)

- 1) Kosten (z.B. 5 HCM Gene 1400-1800 €)
- 2) Befundinterpretation: nicht jede Mutation, nicht jeder AS-Austausch hat eine pathognomonische Bedeutung
- 3) Nicht jeder Patient/Angehörige will es wissen

# Warum soll ich überhaupt testen?



## Genetische HCM-Ursache beim Indexpatient: Therapiekonsequenz?

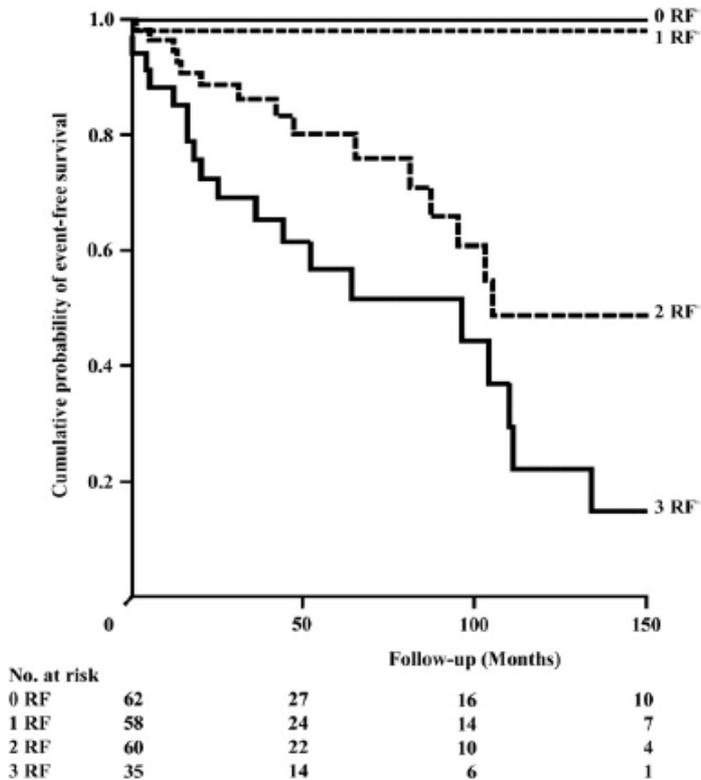


# Warum soll ich überhaupt testen?



## Genetische DCM-Ursache beim Indexpatient: Therapiekonsequenz?

Patienten mit nachgewiesener Laminin A/C Mutation



An ICD should be considered in patients with DCM and a confirmed disease-causing *LMNA* mutation and clinical risk factors.<sup>d</sup>

**Ila**

**B**

# Warum soll ich überhaupt testen?

---



Genetische ARVD-Ursache beim Indexpatient: Konsequenz?

## Task Force Diagnosekriterien 2010:

I Struktur/Dysfunktion

II Gewebecharakterisierung

III Repolarisationsstörungen

IV Deolarisationsstörungen

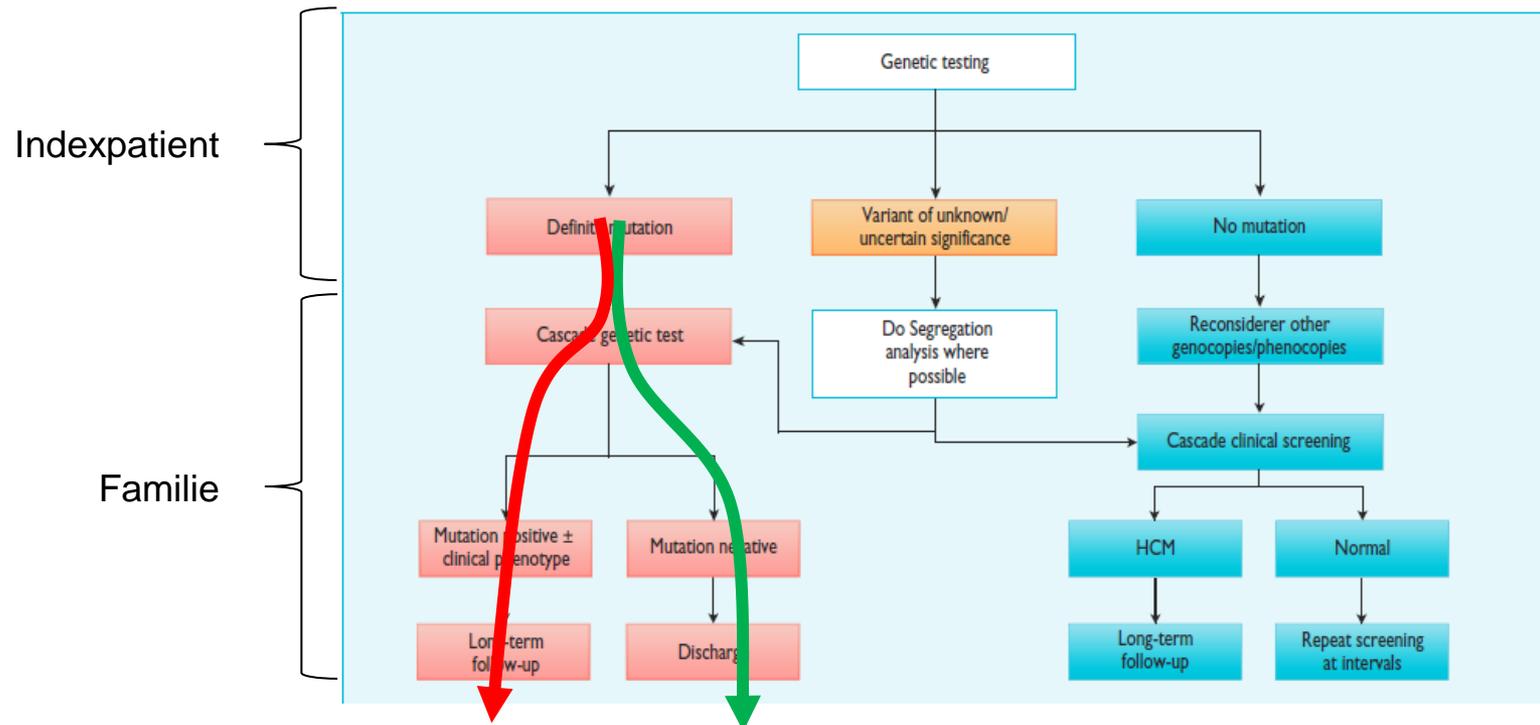
V Arrhythmien

VI Familienanamnese:      Majorkriterium: **pathognomonische Mutation** 

# Warum soll ich überhaupt testen?



## Genetische Testung als Basis für Screening 1.gradiger Verwandter



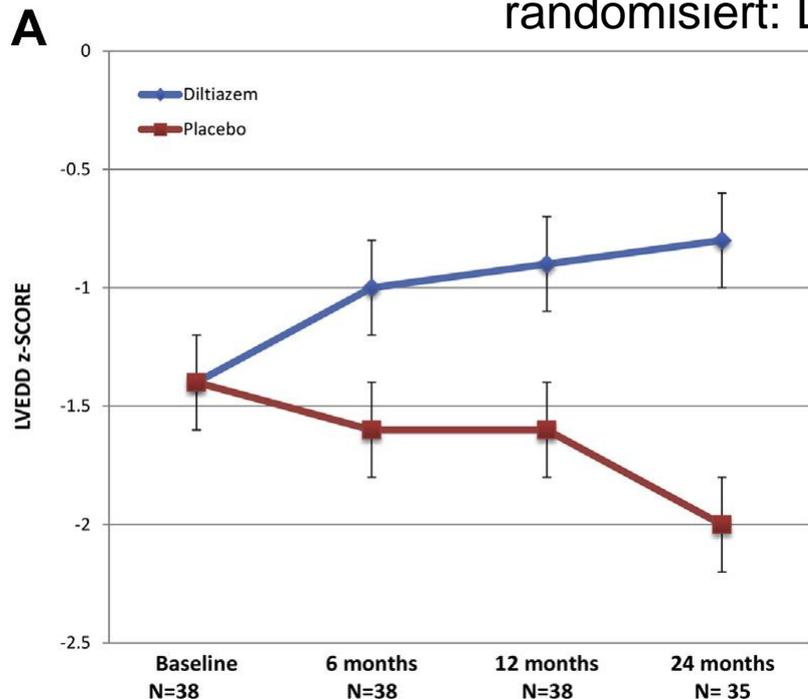
SS-Beratung  
Ggf. Sportverbot  
Ggf. ICD

Einsparen der  
klinischen Nachsorge

# Ausblick: Gen-spezifische Therapie



38 Patienten: Sarkomer-Gen-Mutations positiv, noch keine Hypertrophie  
randomisiert: Diltiazem 360 mg vs Plazebo



Outcome	MYBPC3 Carriers (n = 12)		p Value
	Diltiazem	Placebo	
Sample size (echocardiography), n	6	6	
Sample size (CMR), n	5	5	
Change in outcome measure			
Echo Max LVWT, mm*	-0.02 ± 0.60	+3.2 ± 0.84	0.001
Echo Max LVWT, z-score*	-0.02 ± 0.45	+2.6 ± 0.92	0.01
E/E'	-0.97 ± 0.15	-0.25 ± 0.17	0.001
CMR LV mass, † g	-13.4 ± 3.4	+4.0 ± 4.2	<0.001
CMR LV mass index, † g/m <sup>2</sup>	-3.7 ± 2.3	+1.9 ± 1.4	0.008
Troponin I, pg/ml	-0.61 ± 0.70	+2.1 ± 1.1	0.01

Genotyp erlaubt: Krankheitsspezifizierung und Therapieindividualisierung  
frühen Therapiebeginn im präklinischen Stadium

# DGK Empfehlungen: genetische Testung



- HCM, HOCM  
- ARVC  
- Syndromale Kardiomyopathien<sup>#</sup>

1

- LVNC  
- DCM mit Erregungsleitungsstörung  
- DCM familiär

2A

- DCM sporadisch  
- RCM  
- Peripartum Kardiomyopathie

2B

Polymorphismen

3

## Wenn ich testen lassen möchte:

---



- Überweisungsschein Muster 10
- Anforderungsschein und unterschriebene Patienteneinwilligung (von Laboren erhältlich, zB <http://humangenetik.uk-koeln.de/diagnostik/anforderungsschein-einverstaendniserklaerung>)
- Ausführliche Aufklärung
- Extrabudgetär
  
- Genetische Testung zur Diagnosestellung: kann jeder Arzt veranlassen
- Genetische Testung prädiktiv: fachspezifische Zusatzqualifikation nötig
- Eine genetische Beratung sollte nach diagnostischer/muss nach prädiktiver Testung erfolgen

# Zusammenfassung

---



- Es gibt **kein Muss** für Gentestung bei Kardiomyopathien
- Gentestung erspart nicht detaillierte (Familien-)Anamnese, sondern erfordert ausführliches Gespräch vorher und nachher
- Gentestung hilfreich für Indexpatient bei einigen „syndromalen Kardiomyopathien“ (Fabry, ATTR-WT, ...) und schweren Formen
- Gentestung hilfreich für Familien-Beratung, -Screening und – Behandlung bei Kardiomyopathien mit hoher Detektionsrate (HCM, DCM fam/arrhythmisch und ARVD)
- Breit eingesetzte Gentestung **wäre** Voraussetzung für die Entwicklung differenzierter Therapien von Kardiomyopathien