

Kardiologie 2023 · 17:300–349
<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00622-3>
 Angenommen: 16. Mai 2023
 Online publiziert: 30. August 2023
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2023



Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen

Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)

E. Schulze-Bahr^{1,2} · S. Klaassen³ · B. Gerull⁴ · Y. von Kodolitsch⁵ · U. Landmesser^{6,10} · O. Rieß⁷ · B. Meder⁸ · H. Schunkert⁹

¹ Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Spezialambulanz für Patienten mit familiären Herzerkrankungen, Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster, Deutschland; ² ERN Guard-HEART, Referenzzentrum für seltene Herzerkrankungen, Münster, Deutschland; ³ Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC) und Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Charité – Universitätsmedizin Berlin und Max-Delbrück-Center, Berlin und DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴ Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz und Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁵ Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ), Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Deutschland; ⁶ Deutsches Herzzentrum der Charité, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Berlin, Deutschland; ⁷ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁸ Kardiogenetikzentrum Heidelberg, Institut für Cardiomyopathien Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁹ Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum und Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK), Munich Heart Alliance, München, Deutschland; ¹⁰ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

0. Präambel

Eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen hat eine genetische Ursache. Diese Erkrankungen sind mit einer familiären Häufung assoziiert und erfordern eine über den Indexpatienten hinausgehende, interdisziplinäre und spezialisierte Betrachtung unter der Einbeziehung von Fachärzten der Kardiologie, Kinderkardiologie und Humangenetik. Sie umfassen nahezu alle bekannten Erbgänge und haben meist eine phänotypisch (intra- und interfamiliär) variable klinische Manifestation. Die Kenntnis der molekularen Ursachen, d. h. der zugrunde liegenden Mutationen, erlaubt im Einzelfall neben den klinischen Parametern eine genauere diagnostische Zuordnung, die für die Beratung der Familie, die Abschätzung der Prognose und für die therapeutischen Empfehlungen eine Wertigkeit haben kann.

Seit Einführung der sog. Next-Generation-Sequenzierung (NGS) als Multi-Gen-

Panel-, Exom- und zunehmend auch Genomsequenzierung sind molekulargenetische Untersuchungen sensitiver, aber auch bioinformatisch komplexer geworden. Zudem können auch sog. Zusatzbefunde auffallen („incidental findings“ in nicht indikationsbezogenen, aber klinisch potenziell relevanten Genen). Auch hat sich die klinische Bewertung vieler genetischer Varianten geändert. So wurden im kardiovaskulären Bereich viele Varianten oder gar Krankheitsgene bezüglich ihrer Krankheitsassoziation, Evidenz und Penetranz reevaluiert.

Die vorliegende Aktualisierung des Positionspapiers von 2015 [247] gibt ein Update zu dieser Entwicklung und diskutiert die klinische Wertigkeit von Genbefunden bei kardiovaskulären Erkrankungen. Darüber hinaus wurde ein Kurzkapitel zur Pharmakogenetik eingefügt, um auf mögliche genetisch bedingte metabolische Besonderheiten (meist im Cytochrom-Stoffwech-

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

sel) und potenzielle Medikamentennebenwirkungen hinzuweisen.

Das vorliegende Konsensuspapier unter Mitwirkung von den 3 Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), gibt in vielen Punkten eine Experteneinschätzung nach aktuellem Erkenntnisstand wieder.

Zudem werden internationale Leitlinien und Expertenpapiere, nationale Rahmenbedingungen und technische Weiterentwicklungen in der genetischen und kardiologischen Diagnostik berücksichtigt.

1 Einleitung

1.1 Prävalenz genetisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen

Zu den vorwiegend monogen bedingten kardiovaskulären Erkrankungen gehören u. a.:

- *familiäre Hypercholesterinämie* (FH; Prävalenz von ca. 1:250, vorzeitige koronare Herzerkrankung),
- *hypertrophe Kardiomyopathie* (HCM; Prävalenz ca. 1:500),
- *dilatative Kardiomyopathie* (DCM; Prävalenz ca. 1:250),
- *angeborene Herzfehler* bei Trisomie 21 (Prävalenz ca. 1:600),
- *langes QT-Syndrom* (LQTS; Prävalenz ca. 1:2000) und das
- *Marfan-Syndrom* (Prävalenz von ca. 1–17:100.000) [96, 288].

Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass nur ein kleiner Teil dieser genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen diagnostiziert wird [2]. In einer aktuellen Untersuchung bei etwa 8500 Patienten, die eine Herzkatheteruntersuchung erhielten [18], konnte mittels Exomsequenzierung bei einem von 85 Patienten die Diagnose einer monogenen Herzerkrankung gestellt werden. Von diesen hatte nur ca. ein Drittel der Patienten zuvor die entsprechende Diagnose erhalten [2]. In Individuen der UK Biobank (>200.000), die einer Exomsequenzierung (WES) zugeführt wurden, war die Prävalenz für Klasse-4- oder -5-Varianten ca. 1:570 für ARVC, 1:250 für HCM und 1:150 für DCM [34]. In einer weiteren, ähn-

Dieses Konsensuspapier beschreibt die Bedeutung, Vorgehensweise und die gesetzlichen Regelungen der molekulargenetischen Diagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. Inhaltlich werden konkrete diagnostische Empfehlungen zu hereditären Arrhythmien, Kardiomyopathien, Herz- und Gefäßfehlern, seltenen Syndromen, familiärer Hypercholesterinämie, molekularer Autopsie (plötzlicher Herztod) und Pharmakogenetik gegeben. Das vorherige Positionspapier der DGK/DGPK von 2015 wurde aktualisiert und nun mit der GfH als weitere Fachgesellschaft abgestimmt. Die interdisziplinäre Autorengruppe aus Kardiologen, Kinderkardiologen und Humangenetikern mit Expertise in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen trägt mit dieser Aktualisierung dem großen Zuwachs des kardiogenetischen Wissens nach aktuellem Stand Rechnung. Die Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing [NGS]) wurde zwischenzeitlich für die klinische Gendiagnostik als Leistung der gesetzlichen Krankenkasse eingeführt, was zu einer deutlich höheren Rate an positiven Befunden geführt hat. Die genetische Diagnostik sollte mit einer humangenetischen Beratung vor und nach der molekulargenetischen Untersuchung einhergehen. Mit der genetischen Diagnose der Erkrankung sind häufig bessere Behandlungsmöglichkeiten und Interventionen verbunden, die die Lebensqualität und Prognose der Patienten verbessern können. Die systematische Untersuchung der Patienten erfordert eine genaue Familienanamnese und die detaillierte Phänotypisierung des Indexpatienten. Weitere Familienmitglieder sollten molekulargenetisch untersucht werden, wenn sich daraus eine diagnostische, therapeutische und/oder prognostische Konsequenz ergibt. Eine molekulargenetische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen im Rahmen eines familiären Kaskadenscreenings kann durchgeführt werden, wenn aus dem genetischen Befund unmittelbare, therapeutische Konsequenzen folgen. Insbesondere bei syndromalen Erkrankungen ergibt sich die Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung. Eine genetische Untersuchung kann über die Beurteilung des Analyseergebnisses (bioinformatische Sequenzauswertung) molekulargenetische Zusatzbefunde generieren. Die genetische Heterogenität und variable Penetranz und die fortschreitenden Erkenntnisse im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen stellen weiterhin eine Herausforderung bei der Betreuung der betroffenen Patienten dar und bedingen eine begleitende Behandlung in spezialisierten Einrichtungen.

Schlüsselwörter

Ionenkanalerkrankungen · Kardiomyopathien · Plötzlicher Herztod · Genetik · Mutation

lichen Studie (CATHGEN, 8574 Individuen mit WES) wurden pathogene Varianten (ACMG 4/5) relativ häufig (1:108 bzw. 0,93%) in nur 12 kardiovaskulären Krankheitsgenen (5 assoziierte Erkrankungen) gefunden [194].

Gerade eine Früherkennung der oben genannten relativ häufigen genetischen Erkrankungen könnte zur Prävention der damit verbundenen Morbidität und Mortalität beitragen. So sind genetische Varianten in den Genen, die die oben genannten monogenen, kardiovaskulären Erkrankungen verursachen, häufiger im Rahmen eines plötzlichen Herztodes beobachtet worden [2].

Viel häufiger als monogene sind polygene kardiovaskuläre Erkrankungen, deren gendiagnostische Optionen ebenfalls in diesem Konsensusdokument diskutiert werden.

1.2 Genklassifikationen

ClinGen (*Clinical Genome Resource*) ist eine Einrichtung der National Institutes of Health (NIH), USA, die die klinische Relevanz von Genen bzw. deren Varianten in Medizin und Forschung definiert (<https://clinicalgenome.org>) [229]. Im Fokus von ClinGen steht u. a. die Frage, inwieweit

- Gene als valide für eine Erkrankung eingestuft werden können („gene disease validity“),
- Genveränderungen klinisch relevant sind („clinical actionability“) (s. auch Abschnitt: *Molekulargenetische Zusatzbefunde*),
- Genvarianten nach ACMG-Kriterien [231] pathogen sind („variant pathogenicity“) (s. Abschnitt: *Variantenklassifikation [ACMG]*),

- Copy-number-Varianten eines Gens medizinisch relevant sind („dosage sensitivity“).

Die wichtigste Kategorie für die Genklassifikation ist die Kategorie *Gene Disease Validity*. In dieser Kategorie wird der Evidenzgrad definiert, inwieweit nach aktuellem Wissensstand ein Gen krankheitsursächlich ist. Dabei gibt es anhand eines Kriterienkataloges folgende Evidenzkategorien:

- „*definitive*“ (definitiv), „*strong*“ (stark), „*moderate*“ (mäßig),
- „*limited*“ (eingeschränkt nach aktuellem, medizinisch-experimentellem Wissensstand),
- „*disputed*“ (umstritten im Gutachtergremium),
- „*refuted*“ (widerlegt, trotz einiger Publikationen kein gesicherter Krankheitszusammenhang).

ClinGen ist somit eine wichtige Ressource, die sich im ständigen Reviewprozess befindet. Im vorgelegten Dokument wird die derzeitige Genkategorisierung von ClinGen (Stand: September 2022), sofern für die Erkrankung vorhanden, für die Definition der Hauptgene und seltenen Gene berücksichtigt.

Für manche Erkrankungen gibt es derzeit keine Genkuration; in diesen Fällen wird durch die aktuelle Literatur-, Datenbank- und durch Expertenkonsens die Auswahl der Gene bestimmt.

Aufgrund der Heterogenität von vielen Erkrankungen werden Testungen danach kategorisiert, inwieweit Krankheitsgene vollständig umfasst und analysiert werden können. Die Analysequalität einer Untersuchung bzw. eines Untersuchungsverfahrens wird dabei in verschiedene Kategorien (A-B-C) eingeteilt [172, 228] und üblicherweise auf dem Befundbericht angegeben.

Als *Core-Gene* (Hauptgene) werden Krankheitsgene bezeichnet, die laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („*definitive*“, „*strong*“ oder „*moderate*“) aufweisen; bei Erkrankungen, die in ClinGen bisher nicht kuratiert wurden, werden als *Core-Gene* solche bezeichnet, die aufgrund von Literatur- und Datenbankrecherchen als sehr wahrscheinlich krankheitsassoziiert eingestuft

werden und die nach derzeitigem Stand einen Mutationsanteil bei einer Erkrankung (sog. diagnostische Sensitivität) mit > 1 % ausmachen.

In Bezug auf die Analysequalität einer molekulargenetischen Untersuchung liegt ein sog. Typ-A-Test vor, wenn alle bekannten *Core-Gene* zu 100 % untersucht wurden, d. h. es gibt keine diagnostischen Lücken in der Sequenzanalyse (kodierende und angrenzend intronische Sequenzen) [172, 228].

Seltene Gene wiederum sind gesicherte Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil (diagnostische Sensitivität) von < 1 % der klinisch gesicherten Fälle ausmachen. Seltene Gene unterscheiden sich zwar von *Core-Genen* in ihrer relativen Mutationshäufigkeit, nicht aber in ihrer Krankheitsevidenz oder Kausalität.

1.3 Variantenklassifikation (ACMG)

Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) hat 2015 einen Standardprozess zur Evaluation von genetischen Varianten im Rahmen der klinischen Gendiagnostik etabliert [231]. Hierzu wurden Kriterien zur Beschreibung der Varianten vorgeschlagen wie Populationsfrequenz, Kosegregation in der Familie, Lokalisation in einer funktionell relevanten Domäne des Proteins, evolutionäre Konservierung und experimentelle, funktionelle Daten. Es müssen mehrere Kriterien (mit zum Teil unterschiedlicher Wichtigkeit) zutreffen, damit eine Variante als krankheitsverursachend bestimmt werden kann. Eine Addition der Evidenz führt zu einer Vorhersage der Pathogenität der Variante, eingeteilt in 5 verschiedene Kategorien:

- pathogen (Klasse 5 nach ACMG),
- wahrscheinlich pathogen (Klasse 4),
- Variante mit unklarer Signifikanz (VUS) (Klasse 3),
- wahrscheinlich benigne (Klasse 2) und benigne (Klasse 1).

Die Pathogenitätswahrscheinlichkeit einer Variante beträgt für die Klasse 5 nach ACMG > 95 %, für Klasse 4 nach ACMG > 90 %, wohingegen die Klasse 3 („VUS“) nach ACMG eine relativ breite, unspezifische Wahrscheinlichkeit hat (10–90 %) [215], was eine Krankheitskausalität einer

solchen Variante im Einzelnen schwierig macht, weil mitunter einige wenige ACMG-Zusatzkriterien (z. B. nachgewiesene familiäre Kosegregation) für eine Klasse-4-Variante fehlen.

Der lange gebräuchliche Begriff „Mutation“ sollte nicht mehr verwendet werden. „Pathogene“ und „wahrscheinlich pathogene“ Varianten (Klasse 5 bzw. 4 nach ACMG) werden als positiver genetischer Befund gewertet, d. h. dass die Varianten als ursächlich für die Erkrankung gelten. Benigne und wahrscheinlich benigne Varianten (Klasse 2 bzw. 1 nach ACMG) hingegen gelten als negatives Ergebnis. Als Mutation im biologischen Kontext gilt auch eine Variante, die beim Kind neu entstanden ist, aber keine funktionelle Auswirkung im klinischen Sinne hat. Daher wurde „Mutation“ bei der Befundung durch „pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten“ ersetzt.

Wenn eine Variante als Variante mit unklarer (klinischer) Signifikanz („VUS“, Klasse 3 nach ACMG) klassifiziert wird, stellt das für die klinische Umsetzung eine besondere Herausforderung dar. In typischen Fällen von „VUS“ wurde die Variante in gesunden Populationsdatenbanken (Genome Aggregation Database – gnomAD [153], <http://gnomad.broadinstitute.org/>) selten oder gar nicht beschrieben und ist meist in Krankheitsdatenbanken („ClinVar“, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) nicht vorhanden: Eine niedrige Allelfrequenz einer Variante lässt keine sichere Aussage über eine Pathogenität der Variante zu. Die beschränkte Datenlage in ClinVar erlaubt häufig nicht die korrekte Einordnung der Pathogenität einer Variante, da Diagnostik- und Forschungslabore nicht verpflichtet sind, Daten der Varianten mit dem Phänotyp des untersuchten Patienten einzupflegen. Eine genaue klinische Phänotypisierung, die Erfahrung eines multidisziplinären Teams, weitere Informationen (z. B. familiäre Kosegregation mit einem Phänotyp) oder in Einzelfällen auch RNA-Analysen können die Beurteilung einer VUS ändern (in Richtung „benigne“ oder „wahrscheinlich pathogen“). Um die Akkumulation von Befunden mit VUS zu limitieren, hat die ACMG Expertenteams gebildet, die modifizierte genspezifische Empfehlungen erarbeiten [85, 141, 229]. Dieser Ansatz kann in Zukunft die varian-

Tab. 1 Kardiovaskuläre Gene der „Actionable Genes“-Liste (Version 3.1) [185]	
	Potenziell relevanter Zusatzbefund und klinisch relevantes Gen („actionable gene“) bei Vorliegen einer pathogenen Variante (Klasse 4/5 nach ACMG)
Arrhythmie-Gene	
Brugada-Syndrom (BRU, BRGDA)	SCN5A
Katecholaminerge, polymorphe Kamertachykardie (CPVT)	RYR2, CASQ2, TRDN
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)	KCNH2, KCNQ1
Langes QT-Syndrom (LQTS)	KCNH2, KCNQ1, SCN5A
Kardiomyopathie-Gene	
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC, ACM)	DES, DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43
Dilatative Kardiomyopathie (DCM, CMD)	ACTC1, BAG3, FLNC, LMNA, MYH7, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN
Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H[O]CM, CMH)	ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR, GAA, GLA, PRKAG2
Aortopathie-Gene (HTAD)	
Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS), vaskulärer Typ	COL3A1
Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrome (LDS), familiäre thorakale Aortenaneurysmen (+/- Dissektion)	ACTA2, FBN1, MYH11, SMAD3, TGFB1, TGFB2
Cholesterinstoffwechsel-Gene	
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	APOB, LDLR, PCSK9

tenzspezifische Interpretation deutlich verbessern [18, 232].

Die Fortschritte im Bereich der DNA-Sequenzierung bzw. bei der wissenschaftlichen Beurteilung von DNA-Varianten kann u. U. auch zu einer Reklassifizierung von zuvor berichteten ACMG-Klassen von Varianten (z. B. ACMG Klasse 3 in 4 oder umgekehrt) führen; ein genetisches Testergebnis ist mitunter zeitlich befristet und sollte in größeren Zeitintervallen (z. B. alle 4 bis 5 Jahre) wissenschaftlich reevaluiert werden [63]. In der Regel wird bei Vorkommen einer VUS/Klasse-3-Variante nach ACMG in indikationsbezogenen Genen eine Reevaluation der Variante in den molekulargenetischen Befunden oder im Beratungsbrief an den Patienten vorgeschlagen.

1.4 Molekulargenetische Zusatzbefunde

Im Rahmen einer NGS-Untersuchung sind in aller Regel neben den indikationsbezogenen Genen (z. B. für eine bestimmte Kardiomyopathieform) andere Gene Bestandteil des sog. Genpanels, die nicht unmittelbar indikationsbezogen sind (Zusatzgene) und daher nicht primär Teil des Unter-

suchungsauftrages bzw. der bioinformatischen Analyse und Auswertung sind.

Von praktischer und auch rechtlicher Bedeutung ist es, zwischen einer „genetischen Analyse“ und der „genetischen Untersuchung“ als solcher zu unterscheiden (GenDG § 3); im Rahmen der genetischen Analyse werden „Rohsequenzen“ einzelner Gene eines Panels, eines gesamten Exoms oder gar Genoms erzeugt, die in einer Datei gespeichert werden, wohingegen eine „genetische Untersuchung“ darüber hinaus die Beurteilung des Analyseergebnisses (= bioinformatische Sequenzauswertung) beinhaltet [239, 242]. Ein Genpanel ist meist aus indikationsbezogenen Genen und Zusatzgenen aufgebaut; damit werden im Rahmen der Analyse Rohsequenzdaten erzeugt, die je nach Umfang und Selektion einer bioinformatischen Auswertung indikationsbezogene Befunde, aber auch sog. Zusatzbefunde in den nicht-indikationsbezogenen Genen („incidental findings in actionable genes“) generieren können.

Bestehen eine Aufklärung und Einwilligung zwischen Patient und Arzt („Verantwortliche ärztliche Person“ nach § 9 GenDG) bezüglich der bioinformatischen Sequenzauswertung (= genetischen

Untersuchung) dieser nicht indikationsbezogenen Gene, können in seltenen Fällen im Rahmen der Multi-Gen-Panel-/Exom-/Genom-Diagnostik klinisch relevante Zusatzbefunde erhoben werden, die nicht in Zusammenhang mit dem initialen Untersuchungsauftrag stehen. Ein Teil der Zusatzgene hat u. U. eine gesicherte Evidenz, dass die Kenntnis von Genvarianten medizinisch bzw. versorgungsrelevant für den Betroffenen (Genträger) sein kann, z. B. in Genen für Krebs-, Stoffwechsel- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Das American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) hat eine Liste von sog. „Actionable Genes“ (Version 3.0) [185] erarbeitet und aktualisiert (Version 3.1, derzeit 78 Gene; Stand 2021), die ebensolche Gene aufführt, aus denen sich im Falle eines Zusatzbefundes therapeutische oder präventive Maßnahmen ergeben können (s. **Tab. 1**). In der jüngsten Version (3.2) wurden zudem die Calmodulin-Gene CALM1, CALM2 und CALM3, die mit LQTS oder CPVT assoziiert sind, gelistet. Aufgrund der klinischen Bedeutung kann ein Zusatzbefund mit einer pathogenen Variante (Klasse 4/5 nach ACMG) dem Untersuchten mitgeteilt werden, wenn zuvor eine entsprechende Aufklärung bezüglich solcher möglicher Zusatzbefunde und eine Einwilligung diesbezüglich stattgefunden haben. Es besteht dann eine Anlagenträgerschaft für eine weitere, nicht indikationsbezogene, aber potenziell relevante Zweiterkrankung [239].

Ein Anspruch auf Erhebung, Vollständigkeit oder zukünftige Aktualisierungen von solchen Zusatzbefunden besteht jedoch derzeit nicht; auch das „Recht auf Nichtwissen“ des Patienten ist zu berücksichtigen [242]. Es besteht im Rahmen der Erhebung von Zusatzbefunden jedoch eine besondere, vorherige Aufklärungspflicht (ähnlich einer prädiktiven Gendiagnostik), die jüngst in einer revidierten GEKO-Richtlinie (Abschnitt III. 4.3) neu formuliert wurde (s. auch Abschnitt *Anforderungen an den initierenden Arzt einer genetischen Untersuchung* [„Verantwortliche ärztliche Person“; § 9 GenDG]) [13, 239, 242].

1.5 Molekulargenetische Diagnostik und Untersuchungsmethoden

Eine Sequenzierung mittels Hochdurchsatzverfahren (Next-Generation-Sequencing [NGS]) ist bei einem Indexpatienten mit Verdacht auf eine erbliche, kardiovaskuläre Erkrankung heutzutage der Standard in der molekulargenetischen Diagnostik. Dies begründet sich darauf, dass es sich zumeist um genetisch heterogene Erkrankungen handelt und ein definiertes Kandidatengen oft klinisch nicht eindeutig vorab vorhergesagt werden kann. Die Laborkosten für NGS sind dadurch geringer und die Analyse ist schneller als eine Einzelgenanalyse (**Stufen-Gendiagnostik** nach Sanger-Methode). Die Untersuchung erfolgt durch **Exom**-Sequenzierung oder durch die Sequenzierung eines Multi-Gen-Panels (**MGPS**; auch: TES, „targeted exome sequencing“). Im Rahmen des Modellvorhabens § 64e werden ab 2024 auch „Gesamtgenom“-Analysen für bestimmte Indikationen möglich (z. B. akut verstorbene Patienten, unklare komplexe Erkrankungen u. a. mit Herzbeteiligung).

Sogenannte Hauptgene (Core-Gene) für eine kardiovaskuläre Erkrankung sollten im Rahmen einer NGS-Analyse technisch und qualitativ zu mehr als 99% abgedeckt werden. Um eine hohe Qualität der Diagnostikprozesse (Präanalytik – Analytik – Postanalytik) zu gewährleisten, sollte das Diagnostiklabor akkreditiert sein. Neben der bioinformatischen Auswertung sollte für die klinische Zuordnung und Interpretation der Varianten – sowie die Empfehlung für weiterführende Untersuchungen in der Familie – eine entsprechende klinisch-kardiologische Expertise vorhanden sein. Für eine detaillierte Beschreibung von Elementen der Hochdurchsatzdiagnostik gibt es eine aktuelle Leitlinie der GfH [15, 18].

Im Rahmen des NGS wird je nach Umfang der Untersuchung zwischen

- einer MGPS (alle bekannten spezifischen Krankheitsgene; „targeted exome sequencing“),
- einer „klinischen“ Exomsequenzierung (fokussiert auf alle ca. 7000 Gene, die derzeit mit einer hereditären Erkrankung assoziiert sind),

- einer WES („whole exome sequencing“; ca. 20.000 Gene bzw. ca. 180.000 Exone; 1,5% des Genoms) und
- einer WGS (Gesamtgenomsequenzierung bzw. „whole genome sequencing“)

unterschieden.

Für die molekulargenetische Diagnostik hereditärer, kardiovaskulärer Erkrankungen werden meist MGPS oder WES eingesetzt, wobei die genetischen Daten dann oft erkrankungs-/indikationsspezifisch und damit selektiv (nicht vollständig in Bezug auf alle Gene der Untersuchung und deren Sequenzmaterial) ausgewertet werden (virtuelles Genpanel). Je umfangreicher eine NGS-Untersuchung ist, umso häufiger erfolgt die Detektion von

- Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (**VUS**, Klasse 3 nach ACMG) oder
- Varianten in nicht indikationsbezogenen Genen (sog. Zusatzbefunde).

Die Problematik der Interpretation von Varianten muss im Rahmen der humangenetischen Beratung und Aufklärung im Vorfeld der Untersuchung berücksichtigt werden [242]. Gegebenenfalls erfolgt zur besseren klinischen Interpretierbarkeit eine mRNA-Sequenzierung, z. B. zur besseren Beurteilung von potenziellen Spleißstellenmutationen oder von Varianten mit potenziellem Expressionsverlust. Hierbei muss jedoch vorher in Betracht gezogen werden, ob das zu verifizierende Gen im Blut exprimiert wird.

Außer DNA-Sequenzveränderungen können auch numerische oder segmentale Chromosomenaberrationen (Aneuploidien) wie auch größere Deletionen oder Duplikationen auffallen. Hierzu können

- Analysen der klassischen Chromosomenbänderung (Detektionsgrenze: 5–10 Mbp) und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH; Target-bezogene Untersuchung mit einer Sonde; Auflösung: wenige kb),
- ein sog. Array-CGH (Auflösung: wenige 500–1000 kbp, genomweit ca. 100.000 Sonden),
- zielgerichtete Untersuchungen mit einer Sonde für einen Genbereich (meist Exon-/Target-bezogen) bzw. MLPA-

- Untersuchungen („multiplex ligation-dependent probe amplification“) oder
- bioinformatische Auswertungen und Normierungen der Lesedichte (Readdanzahl/Sequenz) im Rahmen der NGS

durchgeführt werden [207, 233, 262]. Bei Verdacht auf eine Deletion/Duplikation eines Gens/Genabschnittes im Rahmen einer MGPS oder Exomanalyse sollte eine MLPA oder Array-Analyse zur Validierung hinzugezogen werden. Im Rahmen von Genomanalysen (WGS) ist dies meist nicht mehr nötig.

Nicht mehr im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik, aber im Rahmen der diagnostiknahen, translationalen Forschung können unklare Varianten in bekannten oder potenziellen Krankheitsgenen in einzelnen Familien weiter untersucht werden. Eine bioinformatische und/oder pathophysiologische Interpretation dieser Varianten ohne weitere Kenntnis zu molekularbiologischen Veränderungen in Zellsystemen ist schwierig, da zudem viele der Varianten mit einer hohen intrafamiliären klinischen Variabilität und reduzierter Penetranz einhergehen.

Bei einzelnen Varianten, bei denen z. B. eine Beeinträchtigung des Spleißens der mRNA wahrscheinlich ist, können auch RNA-Analysen (RT-PCR und cDNA-Sequenzierung) zielgerichtet oder mittels umfassender RNA-Sequenzierung erfolgen, um eine mögliche Kausalität nachzuweisen.

Ist eine ursächliche Genvariante (sog. Variante der Klasse 4/5 nach ACMG, d. h. wahrscheinlich oder sicher pathogen) beim Indexpatienten identifiziert [231], kann diese zielgerichtet bei erstgradig Verwandten untersucht werden, um weitere Merkmalsträger zu identifizieren, klinisch zu charakterisieren und präventive wie therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Diese sog. **Heterozygotendiagnostik** bzw. **Kaskadenscreening** erfolgt in aller Regel durch eine mehrfache Sanger-Sequenzierung im bekannten Zielbereich der krankheitsverursachenden Mutation des Indexpatienten.

1.6 Weitere Richtlinien und Empfehlungen von Fachgesellschaften

Im Anhang werden aktuelle oder weitere relevante Referenzen aufgeführt, die zum Hintergrund, zur Rolle genetischer Untersuchungen und zu Empfehlungen bei einzelnen kardiovaskulären Erkrankungen weitere Informationen bieten (s. [Tab. 23](#)).

2 Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen bei kardiovaskulären Erkrankungen

2.1 Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)

Am 01.02.2010 ist das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (kurz: Gendiagnostik-Gesetz – GenDG)¹ in Kraft getreten. Der Zweck dieses Gesetzes ist es, die Voraussetzungen, methodischen Erfordernisse und datenschutzrechtlichen Bestimmungen im Rahmen genetischer Untersuchungen festzulegen und den Schutz der menschlichen Würde und Recht auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren. Eine Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften ist dagegen von Gesetzes wegen auszuschließen.

Das Gesetz gilt für genetische Untersuchungen und Analysen zu medizinischen Zwecken, zur Klärung der Abstammung, im Versicherungsbereich und im Arbeitsleben, nicht jedoch für Forschungsuntersuchungen oder postmortale Untersuchungen. Im Gesetz sind die rechtlichen Voraussetzungen von Beratung und Aufklärung über die Einwilligung bis zur Mitteilung der Ergebnisse und den Umgang und Aufbewahrung mit den dafür gewonnenen Untersuchungsmaterialien sowie den daran erhobenen genetischen Daten beschrieben.

Zu den Grundprinzipien des Gesetzes zählt das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung. Dazu gehören sowohl das Recht, die eigenen genetischen Befunde zu kennen (Recht auf Wissen) oder auch nicht zu kennen (Recht auf Nichtwissen). Genetische Analysen und Untersuchungen dürfen nur mit vorliegender schriftlicher Einwilligung durchgeführt

werden, die jederzeit ohne weitere Angaben schriftlich oder mündlich widerrufen werden kann.

Vor Einholung der Einwilligung muss ausreichend über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufgeklärt werden und dieses schriftlich dokumentiert sein.

Das Gendiagnostikgesetz schreibt zunächst eine Aufklärung des Patienten über die vorgesehene Diagnostik, deren Ziele, Aussagen und deren Dokumentation vor. Der Patient muss schriftlich zustimmen. Es regelt damit auch, wer den genetischen Befund erhalten darf, nämlich primär der aufklärende Arzt (cave: manchmal ist der aufklärende Arzt nicht unbedingt der überweisende Arzt). Der Patient kann schriftlich erklären, welche weiteren Ärzte ggf. den Befund ebenfalls erhalten dürfen, er hat aber auch das Recht, den Befund nur selbst zu erhalten. Damit regelt das Gendiagnostikgesetz auch, dass Befunde nicht ohne Zustimmung des Patienten an weitere, nicht benannte Ärzte verschickt werden dürfen.

2.2 Humangenetische Beratung (§ 10 GenDG)

Eine **diagnostisch-genetische Untersuchung** (§ 2 GenDG), bei der entsprechende, hinweisende Krankheitszeichen in milder („Verdacht auf ...“) oder ausgeprägter Form („Vollbild“) vorliegen und bei der eine humangenetische Beratung erfolgen sollte, hat zum Ziel aufzuklären, ob

- a) eine bestehende Erkrankung/ gesundheitliche Störung vorliegt,
- b) genetische Eigenschaften vorliegen, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren, eine Erkrankung auslösen können,
- c) die Wirkung eines Arzneimittels genetisch beeinflusst ist,
- d) genetische Eigenschaften vorliegen, die den Eintritt einer möglichen Erkrankung ganz/teilweise verhindern können.

Eine genetische Untersuchung zum Zwecke der Diagnosestellung kann bei einem entsprechenden Verdachtsfall beim Indexpatienten (Propositus) oder einem biologisch verwandten Familienmitglied *prinzipiell durch jeden Arzt indiziert und*

nach vorheriger Aufklärung initiiert (veranlasst) werden (nach § 3 GenDG: zweckgerichtete Untersuchung unter Durchführung einer genetischen Analyse zur Feststellung von genetischen Eigenschaften).

Bei der Initiierung der genetischen Untersuchung hat der Arzt, der im GenDG auch als „Verantwortliche ärztliche Person“ (§ 9 GenDG) bezeichnet wird, die zu untersuchende Person vor Einwilligung umfassend aufzuklären, z. B. über

- Methodik und Aussagekraft der genetischen Untersuchung,
- Probenverwendung und Aufbewahrung,
- mögliche Bedeutung und Limitation der zu erwartenden Untersuchung,
- die prinzipielle Möglichkeit der betroffenen Person auf Nichtwissen des Untersuchungsergebnisses,
- die Möglichkeit auf jederzeitigen Widerruf der Einwilligung.

Das Aufklärungsgespräch vor der genetischen Untersuchung setzt sowohl ausreichende Kenntnisse der allgemeinen spezifischen, kardiovaskulären Genetik als auch spezifisches morphologisches und klinisches Wissen der Erkrankung bei der verantwortlichen ärztlichen Person voraus.

Von der **Aufklärung** für eine genetische Untersuchung ist die fachübergreifende oder fachgebundene spezifische, **humangenetische Beratung** abzugrenzen (§ 10 GenDG), die ausschließlich entsprechend qualifizierten Ärzten vorbehalten ist (s. Abschnitt: *Spezielle Beratungssituationen im Rahmen von genetischen Untersuchungen* [§ 14 und § 15 GenDG]): Fachärzten für Humangenetik oder Ärzten, die sich nach Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen besonders qualifiziert haben (§ 7 (1) GenDG). Im Rahmen einer diagnostisch-genetischen Untersuchung sollte eine humangenetische Beratung in jedem Fall nach Abschluss der humangenetischen Untersuchung erfolgen („Muss“).

Die Bundesärztekammer hat im Jahr 2003 erstmals eine Richtlinie zur Begriffsbestimmung der **prädiktiv-genetischen Untersuchung** veröffentlicht (<http://www.bundesaerztekammer.de/>), wonach eine

¹ <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>.

Tab. 2 Beratungsziele im Umfeld einer humangenetischen Untersuchung	
Mögliche Beratungsziele vor einer Genuntersuchung	Mögliche Beratungsziele nach einer Genuntersuchung
Diagnostisch-genetische Untersuchung	
<ul style="list-style-type: none"> – Ziel, Umfang und Aussagekraft der genetischen Analyse – Aufklärung über die Konsequenzen eines positiven bzw. negativen Gentestergebnisses für den Patienten und Verwandte – Freiwilligkeit eines Gentests und ausdrückliche Einwilligung (§ 8 des GenDG) sowie Möglichkeit des Widerrufs – Potenzielle gesundheitliche Risiken bei der Probenabnahme – Umgang mit genetischen Zusatzbefunden – Recht auf Nichtwissen – Art der Befundmitteilung und welcher Arzt berechtigt ist, den Befund zu erhalten – Humangenetische Beratung ist optional, soll aber angeboten werden – Künftig werden auch die Aufklärung und das Einverständnis über die Speicherung der genetischen Daten erforderlich sein – Es besteht eine Dokumentationspflicht für die oben genannten Punkte 	<ul style="list-style-type: none"> – Humangenetische Beratung sollte wegen der möglichen Konsequenzen für Nachkommen und erstgradig Verwandte erfolgen – Fragen der Pränataldiagnostik bei Kinderwunsch – Auf das Krankheitsgen bezogene Information zur klinischen Variabilität des Krankheitsbildes und zur Prognose – Diagnostische und/oder therapeutische Konsequenzen – Anbindung der Patienten oftmals an Spezialsprechstunden
Prädiktive genetische Untersuchung	
<ul style="list-style-type: none"> – Initiierung kann nur über einen Facharzt für Humangenetik oder über einen Facharzt im Rahmen seines Fachgebietes mit Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung vorgenommen werden – Beratungsinhalte in Analogie zur diagnostisch-genetischen Untersuchung – Aufklärung insbesondere auch über mögliche Auswirkungen des Testergebnisses, v. a. auch über psychosoziale Folgen – Die Möglichkeit zur Einbeziehung eines Psychologen bzw. Psychotherapeuten soll bei Bedarf angeboten werden – Aufklärung über die Erkrankungswahrscheinlichkeit, die Variabilität der speziellen genetisch bedingten Erkrankung und eventuelle Möglichkeiten von Prävention und Therapie – Bedeutung des Untersuchungsergebnisses für den Patienten und dessen Familie – Die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung muss explizit angeboten werden – Es besteht Dokumentationspflicht für die besprochenen Punkte der genetischen Beratung 	<ul style="list-style-type: none"> – Generelles Beratungsangebot; Beratung sollte insbesondere bei positivem Testergebnis erfolgen – Weitere Vorgehensweise für Prävention und Management der Erkrankung bei Mutationsträger besprechen – Klinische Anbindung der Mutationsträger besprechen – Empfehlungen für Beratung und ggf. Testung weiterer Familienmitglieder konkret darlegen, dabei ggf. auf die besonderen ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen bei der Testung von Kindern eingehen – Angebot der Testung einer 2. unabhängig abgenommenen Blutprobe zur Verifizierung des Testergebnisses

solche die Vorhersage des späteren Auftretens oder die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit in einem beliebigen Lebensabschnitt zum Inhalt hat. Eine prädiktive Diagnostik bzw. Untersuchung im Sinne der aktuellen S2k-Leitlinie [160] ist die genetische Untersuchung zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen, die sich erst bei Nachkommen manifestieren können (z.B. rezessive Allele, balancierte chromosomale Translokationen, Repeat-Erkrankungen).

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei prädiktiv-genetischen Untersuchungen die Initiierung der Untersuchung und die humangenetische Beratung *ausschließlich von Fachärzten für Humangenetik oder Ärzten mit Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen* erfolgen und zudem die humangenetische Beratung **vor und nach** der molekulargenetischen Untersuchung vorgeschrieben ist („Muss“).

Die möglichen Ziele einer humangenetischen Beratung (nach § 10 GenDG) im Umfeld der molekulargenetischen Diagnostik sind in **Tab. 2** dargestellt.

Das GenDG definiert zudem die informationelle Selbstbestimmung des Untersuchten, d.h. dieser kann festlegen, wer bzw. welche Ärzte das Untersuchungsergebnis mitgeteilt bekommen dürfen. Dies ist in aller Regel der aufklärende und die Untersuchung initiierende Arzt. Sollen andere Ärzte ebenfalls den molekulargenetischen Bericht erhalten (z.B. der überweisende Arzt an eine Hochschulambulanz, die die genetische Untersuchung initiiert), so muss dieses mit dem Untersuchten geklärt und schriftlich dokumentiert werden, z.B. auf der Einverständniserklärung zur humangenetischen Untersuchung und/oder ergänzend mit einer EU-Datenschutzerklärung (nach EU-DSGVO).

2.3 Anforderungen an den initiiierenden Arzt einer genetischen Untersuchung („Verantwortliche ärztliche Person“; § 9 GenDG)

Die umfassende Betreuung von Patienten mit genetisch bedingten, kardiovaskulären Erkrankungen setzt zunehmend spezifische Kenntnisse oder interdisziplinäre Ansätze voraus (z.B. Kardiologen – Kinderkardiologen – Humangenetiker – andere Spezialisten).

Formal können Kardiologen bzw. Kinderkardiologen fachspezifische Kenntnisse erwerben und sich durch eine fachgebundene Zusatzqualifikation für die humangenetische Beratung ausweisen. Durch die Qualifikationsmaßnahme, die seitens der regionalen Ärztekammern zunächst für Internisten, Gynäkologen und Pädiater, nicht aber spezifisch für Kardiologen ausgerichtet wird, werden allerdings nur in begrenztem Maße spezifische, kardiogenetische Kenntnisse vermittelt.

Da auch viele Fachärzte für Humangenetik mit der Diagnostik und Therapie der

meisten genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen nicht umfassend vertraut sind, erscheint zukünftig die Einrichtung spezifischer Akademie-Kurse sinnvoll zu sein, die sowohl eine Qualifikation zur fachgebundenen, humangenetischen Beratung ermöglichen [16], aber auch andererseits spezifisches Wissen zu den einzelnen kardiogenetischen Erkrankungen und Standards der Humangenetik vermitteln, z. B.:

- sachrichtige Aufklärung und Probenhandhabung,
- Sicherheit in der Beurteilung mitgeteilter Befunde,
- gerichtete Familienuntersuchungen und Stammbaumaufzeichnungen,
- zielorientierte und rationale DNA-Diagnostik,
- Kenntnis über spezielle Vererbungsmodi und Krankheitsmechanismen,
- Vermittlung patientennahe Informationen, ggf. Selbsthilfeorganisationen etc.

Die Überweisung eines Patienten in ein spezialisiertes, multidisziplinäres Zentrum mit einer Sprechstunde für klinische kardiovaskuläre Genetik wird empfohlen, wenn der Verdacht auf erbliche kardiovaskuläre Erkrankung besteht. Die Vorstellung in einem solchen Zentrum sollte vor der Initiierung der genetischen Diagnostik stattfinden.

Eine genetische Diagnostik darf jeder klinisch tätige Arzt zur differenzialdiagnostischen Abklärung bzw. zur Bestätigung einer genetischen Ursache einer Erkrankung vornehmen (sog. Arztvorbehalt, § 7 GenDG). Eine prädiktive Testung von Risikopersonen im Rahmen des jeweiligen Fachgebietes kann durch Fachärzte mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung (GenDG § 7(3)), Ärzte mit der Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für medizinische Genetik und Fachärzte für Humangenetik veranlasst werden.

Wichtig ist es, dass die Aufklärung der nachfolgenden Diagnostik schriftlich dokumentiert werden muss (Zweck, Art, Umfang, Aussagekraft, Tragweite) (§ 9 GenDG). Es ist auf einen Anspruch des Patienten/Ratsuchenden auf eine humangenetische Beratung hinzuweisen. Dem Patienten/der Patientin steht

es jedoch frei, auf die angebotene genetische Beratung zu verzichten. Dieser Verzicht muss nach Aushändigung der schriftlichen Information über die Beratungsinhalte durch den Patienten/die Patientin schriftlich erklärt werden.

Über die Generierung möglicher Zusatzbefunde kann, aber muss nicht aufgeklärt werden. Zusatzbefunde sind quasi Teil eines erweiterten, zusätzlichen Untersuchungsauftrages im Sinne einer prädiktiven Diagnostik.

2.4 Spezielle Beratungssituationen im Rahmen von genetischen Untersuchungen (§ 14 und § 15 GenDG)

Die Vorgehensweise für eine genetische Untersuchung bei nicht einwilligungsfähigen Personen (§ 14 GenDG) sowie bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen (§ 15 GenDG) ist speziell geregelt.

Unter „nicht einwilligungsfähig“ ist eine Person zu verstehen, die z. B. wegen Minderjährigkeit, psychischer Krankheit oder geistiger Behinderung dauerhaft oder vorübergehend nicht in der Lage ist, den für die Entscheidung über eine genetische Untersuchung relevanten Sachverhalt, Folgen und Risiken zu verstehen, um auf dieser Grundlage eine selbstbestimmte Entscheidung zu treffen. Die altersbedingte Nicht-Einwilligungsfähigkeit bei Minderjährigkeit endet spätestens mit Vollendung des 18. Lebensjahres. Bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre sind in der Regel beide Eltern gleichberechtigte Vertreter, man benötigt daher das Einverständnis von beiden. Die nichteinwilligungsfähige Person soll zusätzlich, soweit möglich, in den Beratungsprozess einbezogen und angemessen wie verständlich aufgeklärt werden. Die Einwilligungsfähigkeit kann jedoch schon vorher bei Jugendlichen vorhanden sein und daher im Einzelfall von der verantwortlichen ärztlichen Person anders bewertet werden.

Bei genetischen Beratungen von Personen, die nicht in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung für sich zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, muss stellvertretend der gesetzliche oder zur Gesundheitsvorsorge bevoll-

mächtigte Vertreter entsprechend den Inhalten ausführlich genetisch beraten werden und in die Untersuchung einwilligen (§ 14 Abs. 4 GenDG). In der aktuellen „2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ [16] und zuvor in der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) [14] wird ausführlich zur genetischen Untersuchung und Beratung bei nichteinwilligungsfähigen Personen Stellung genommen.

Prädiktive Testung: Insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen, die das Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen, schwere Herzinsuffizienz oder den plötzlichen Herztod mit Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter haben, besteht die Möglichkeit zur prädiktiven Testung von Geburt an. Eine prädiktive genetische Diagnostik im Rahmen des Kaskadenscreenings wird z. B. für die Arrhythmien LQTS, CPVT und Brugada-Syndrom sowie für die primären Kardiomyopathien HCM, DCM und ARVC, aber auch bei familiärer Hypercholesterinämie (FH) bei Kindern und Jugendlichen empfohlen [303].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele erbliche kardiovaskuläre Erkrankungen mit Ausnahme der angeborenen Herzfehler mitunter eine altersabhängige Penetranz aufweisen und die prädiktiv-genetische Untersuchung letztendlich nicht definitiv bestimmen kann, ob und wann eine Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter manifest wird.

Die **pränatale genetische Untersuchung** erfordert komplexe und schwierige Entscheidungen und sollte durch ein multidisziplinäres Team erfolgen. Es gibt Empfehlungen für Familien, in denen eine erbliche Herzerkrankung bekannt ist, oder für den Fall, dass bei einem Fetus eine Herzanomalie festgestellt wurde [150]. Aufgrund dessen, dass bei Kardiomyopathien eine unterschiedliche Penetranz der Erkrankung besteht, sind hier bereits die prädiktiven Untersuchungen individuell mit großer Vorsicht durchzuführen und zu interpretieren. Eine mögliche Indikation für eine pränatale Diagnostik könnte bei einem zu erwartenden schweren Krankheitsbild bestehen, z. B. bei Eltern, die bereits ein aufgrund einer Kardiomyopathie herztransplantiertes Kind haben oder ein verstorbenes Kind hatten und bei de-

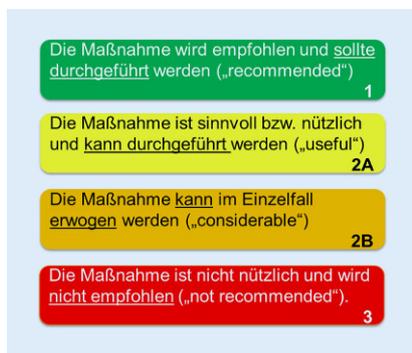


Abb. 1 ▲ Empfehlungsgrade im Konsensuspapier

nen dennoch ein weiterer Kinderwunsch besteht.

Wird bei einem Fetus eine strukturelle Anomalie, z.B. ein komplexer angeborener Herzfehler, festgestellt, können verschiedene molekulargenetische Untersuchungen angeboten werden. Nach Ausschluss einer Aneuploidie, kann eine Array-CGH/SNP-Array oder eine NGS-Untersuchung erfolgen [93, 305]. Pränatale Exomsequenzierungen (WES) und sogar Genomsequenzierung (WGS) sind bereits verfügbar und sollten eine hohe diagnostische Sensitivität auch hinsichtlich einer breiten syndromalen Abklärung ermöglichen [160]. Umfassende pränatale Untersuchungen sollten insbesondere dann mit der Schwangeren und dem künftigen Kindsvater besprochen und angeboten werden, wenn zusätzlich zum Herzfehler weitere Organe betroffen sind bzw. zusätzliche diagnostische Ultraschallmarker (z.B. erweiterte Nackenfalte) auftreten.

2.5 Anforderungen an kardio-genetische bzw. humangenetische Diagnostiklaboratorien

Auf die speziellen, zahlreichen Anforderungen an genetische Labore im Rahmen der Diagnostik soll an dieser Stelle nicht detailliert eingegangen werden. Wichtig ist jedoch, dass man als überweisender Arzt Einrichtungen mit der Diagnostikanforderung involviert, die entsprechend akkreditiert sind (DIN EN ISO 15189) und die zudem für die jeweiligen kardiovaskulären Erkrankungen eine spezielle Expertise – sowohl in diagnostisch-genetischer, aber auch in klinischer Hinsicht – haben. Aus abrechnungstechnischen Gründen

kann bei gleichbleibender Indikation (im Krankheitsfall) nur **eine** Diagnostik pro Jahr veranlasst werden. Unterschiedliche Diagnostikmethoden (z.B. Array-Analysen plus NGS-Analysen) können jedoch bei klarer Indikation parallel veranlasst und abgerechnet werden (siehe z.B. angeborene Herzfehler; Abschnitt: *Spezielle Beratungssituationen im Rahmen von genetischen Untersuchungen* [§ 14 und § 15 GenDG]).

3 Methodik und Begriffe

Bei den meisten kardiovaskulären Erkrankungen, für die im Konsensuspapier Indikationen für eine molekulargenetische Diagnostik empfohlen wurden, handelt es sich um sog. „**seltene Erkrankungen**“ (Prävalenz: <5/10.000) (<http://www.orpha.net/>), die fast immer eine genetische und auch pathophysiologisch heterogene Basis haben. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass sie meist chronisch verlaufen, familiär vorkommen, mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergehen und einer interdisziplinären Betreuung, u.U. schon im Kindesalter, bedürfen.

In aller Regel ist selbst innerhalb einer Familie bei Trägern der Genveränderung die klinische Ausprägung einer genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankung unterschiedlich und nicht homogen (sog. **variable Expressivität**). Bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Kardiomyopathien) besteht zudem eine sog. **inkomplette Penetranz**, d.h. Merkmalsträger haben keine nachweisbaren klinischen Erkrankungszeichen bzw. entwickeln diese **altersabhängig** und/oder im Zusammenspiel individueller (z.B. Geschlecht) und externer Faktoren (z.B. sportliche Aktivität).

Da die meisten genetisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen einem **autosomal-dominanten Erbgang** folgen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Verwandter 1. Grades ebenfalls erkrankt ist, 50% (Transmissionswahrscheinlichkeit einer Keimbahnmutation). Bei rezessiven, gonosomalen (z.B. X-chromosomal), mitochondrialen Erbgängen oder bei „**Neumutation**“ (De-novo-Variante) ist die phänotypische Manifestationsrate geringer.

Der **fehlende Nachweis einer Genmutation**, auch bei Erkrankungen mit hoher diagnostischer Sensitivität, schließt das Vorliegen einer Erkrankung natürlich **nicht** aus, wenn die klinischen Diagnosekriterien teilweise oder ganz erfüllt sind. Folgende Ursachen können dazu beitragen, wenn nach bidirektionaler DNA-Sequenzierung keine Genmutation gefunden worden ist:

- Größere **Deletionen** oder andere **Rearrangements** werden nicht detektiert.
- **Promotor-** oder entferntere **Intronbereiche** mit potenziell relevanten Sequenzen (z.B. durch Generierung von kryptischen **Splice-Sites**) wurden nicht untersucht.

Die Empfehlungen des vorliegenden Konsensuspapiers sind durch eine systematische Aufarbeitung, Zusammenstellung und Bewertung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz unter Berücksichtigung publizierter Richtlinien zum Zeitpunkt der Erstellung des Manuskriptes gekennzeichnet.

Die Bewertung einer Maßnahme durch einen Empfehlungsgrad und eine Evidenzstufe erfolgt in Anlehnung an die Klassifizierung der European Society of Cardiology (ESC) für die Erstellung von Leitlinien.

Folgende Empfehlungsgrade (I–III) wurden angewandt: s. **Abb. 1** (aus [246]).

Die Graduierung der Evidenzstufe ist primär eine sog. interdisziplinäre Konsensusmeinung von Experten verschiedener Fachgesellschaften auf der Basis von Studien, aktueller Wissenslage und/oder klinischer Erfahrung mit den zum Teil seltenen Erkrankungen (**Evidenzstufe C**).

Bei der Zuordnung von Empfehlungs- bzw. Indikationsklassen zur Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung wurde berücksichtigt,

- inwieweit eine genetische Untersuchung für eine spezifische Erkrankung sensitiv ist, d.h. zu einem positiven Genbefund führt,
- inwieweit dieses eine unmittelbare therapeutische Konsequenz hat (z.B. medikamentöse Therapie oder Implantation eines ICDs), und
- ob klinische Untersuchungsmethoden (z.B. Lp(a)-Messung) unabhängig hiervon bereits ausreichend sind.

4 Empfehlungen

4.1 Untersuchung eines Indexpatienten (Propositus) mit einer genetisch bedingten, kardiovaskulären Erkrankung

Zunehmende Erkenntnisse der genetischen Ursachen und wachsende klinische und methodische Fortschritte haben der molekulargenetischen Diagnostik einen zunehmenden Stellenwert in der Patientenversorgung verschafft.

Je nach (Verdachts-)Diagnose besteht in den Kapiteln dieses Konsensusdokumentes eine Empfehlungsstärke zur Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung, die berücksichtigt, inwieweit ein positiver Befund nach aktuellem Stand erhoben werden kann und welche klinische Relevanz dieser Befund hat.

Grundsätzlich sollten bei einem Indexfall (Propositus) mit einer gesicherten oder der Verdachtsdiagnose einer hereditären kardiovaskulären Erkrankung

- eine Familienanamnese über mindestens 3 Generationen erhoben werden und
- Phänokopien der Erkrankung (z. B. exogene Ursachen, Risikofaktoren) berücksichtigt oder weitgehend ausgeschlossen sein.

Wenn eine ärztliche und Patientenentscheidung für einen Gentest gefallen ist, sollten noch der Umfang der methodischen und bioinformatischen Analysen, die Ausbeute für positive Befunde (meist deutlich unter 100%) sowie der Umgang mit zusätzlichen inzidentellen Informationen besprochen werden. Weitere Absprachen können im Kontext von Forschungsarbeiten nützlich sein.

Sollte nach umfassender Information und unter Berücksichtigung der Erkrankung und eines angemessenen Zeitfensters ein Gentest nicht durchgeführt werden, sollte der Patient gemäß dem Behandlungsstandard der aktuell krankheitsspezifischen, klinischen Leitlinien behandelt werden.

Unabhängig davon, ob ein Gentest durchgeführt wurde oder ein genetisches Ergebnis vorliegt, sollten sich biologisch verwandte Familienmitglieder auf die

Erkrankung des Indexpatienten klinisch untersuchen lassen, wobei neben den klinischen Merkmalen der Erkrankung als solchen auch die variable, klinische Expressivität und altersabhängige Penetranz berücksichtigt werden müssen.

Eine spezifische Situation ergibt sich, wenn der Indexpatient bereits verstorben ist [245]. Hier kann im Einzelfall und unter Einbindung von erfahrenen Zentren eine mögliche, molekulargenetische Untersuchung der Nachkommen bzw. biologisch Verwandten besprochen werden.

4.1.1 Molekulargenetische Zusatzbefunde

Im Rahmen der Multi-Gen-Panel-/Exom-/Genom-Diagnostik können prinzipiell klinisch relevante Zusatzbefunde (auch Nebenbefunde genannt) erhoben werden, die nicht in Zusammenhang mit dem initialen Untersuchungsauftrag stehen, jedoch für den Patienten und ggf. weitere Familienangehörige eine klinische Konsequenz haben („Zweiterkrankung“). Sie werden in einer Neufassung der GEKO-Richtlinie [13] zur Aufklärung (gültig ab 01.07.2022) nicht thematisiert, da es sich bei Zusatzbefunden streng genommen um eine gezielte unabhängige Auswertung von umfassenden genomischen Analysen zusätzlich zur eigentlichen klinisch-differenzialdiagnostischen Indikation handelt. In dem Sinne kann ein Kardiologe im Rahmen einer fachgebundenen genetischen Beratung ausschließlich sein Indikationsgebiet beraten, nicht jedoch indikationsfremd. In der praktischen Umsetzung würde dies z. B. heißen, dass bei einer bestehenden Kardiomyopathie des Patienten auch eine genetische Abklärung einer Erregungsleitungsstörung des Herzens nach Aufklärung und Einverständnis des Patienten/der Patientin erfolgen kann, nicht jedoch eine Analyse von Tumordispositionsgenen (fachgebundenes Indikationsgebiet z. B. von Gynäkologen bzw. Internisten) [242]. Erfolgt die Initiierung der umfassenden genetischen Diagnostik durch einen Humangenetiker, kann eine Auswertung der ACMG-Gene über die Indikationsstellung hinaus erfolgen, allerdings nur nach vorheriger humangenetischer Beratung und schriftlicher Einwilligung des Patienten/der Patientin. Eine entsprechende Befundmittei-

lung muss dann ebenfalls durch den Humangenetiker durchgeführt werden.

In der **Abb. 2** ist dargestellt, wie im Falle eines Zusatzbefundes (in einem „actionable gene“) und dessen Mitteilung an den Merkmalsträger eine weitere klinische Evaluation erfolgen kann.

Empfehlung Zusatzbefunde

Molekulargenetische Zusatzbefunde (Klasse 4 oder 5 nach ACMG) in kardiovaskulären Genen (sog. „actionable genes“) können prinzipiell im Rahmen einer Multi-Gen-Panel- bzw. genomweiten Sequenzierung erhoben und ggf. dem Patienten mitgeteilt werden. Eine Erhebung von Zusatzbefunden in fachfremden, d.h. nicht kardiovaskulären „actionable genes“ über das Fachgebiet hinaus dürfen nur nach vorheriger (prädiaktiver) humangenetischer Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik veranlasst werden. Eine vorherige fachgebundene genetische Beratung, ein schriftliches Einverständnis durch den Patienten mit schriftlich dokumentierten Beratungsinhalten ist auch für fachgebundene Zusatzbefunde erforderlich. Dieses Einverständnis muss vor Durchführung der molekulargenetischen Analyse vorliegen. (Klasse-IIb-Indikation, Evidenzstufe C)

Wird ein molekulargenetischer Zusatzbefund (Klasse 4 oder 5 nach ACMG) in einem relevanten, kardiovaskulären Gen (sog. „actionable gene“) identifiziert, ist neben der humangenetischen Beratung eine gezielte, klinische Untersuchung auf die möglichen, assoziierten Erkrankungen aufgrund des Zusatzbefundes und bezüglich der individuellen, phänotypischen Ausprägung indiziert. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.1.2 Genvarianten mit unklarer klinischer Signifikanz (sog. Varianten unklarer Signifikanz, Klasse 3 nach ACMG)

Genvarianten mit unklarer Signifikanz (Varianten der Klasse 3 nach ACMG) [231], die im Rahmen des Zielauftrages der Diagnostik erhoben wurden, sollten in der Regel dem Einsender und/oder Patienten nicht mitgeteilt werden, da eine Krankheitskausalität nach derzeitigem Wissensstand nicht gesichert ist.

Im Einzelfall, z. B. bei sehr seltenen oder unbekanntem Varianten oder in Unkenntnis einer familiären Kosegregation als fehlendem Zusatzkriterium für eine wahrscheinlich pathogene Variante, können Klasse-3-Befunde jedoch mitgeteilt werden.

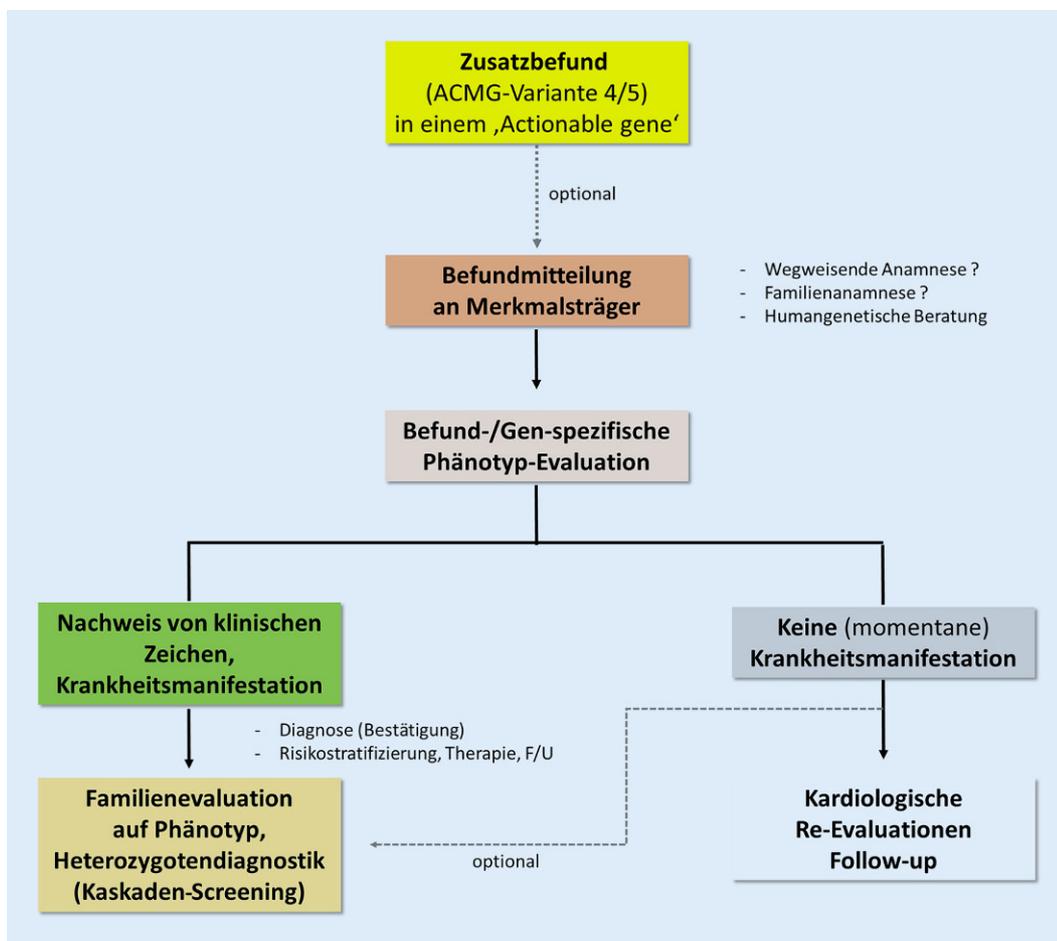


Abb. 2 ◀ Humangenetische/fachgebundene genetische Beratung über Zusatzbefunde und Einwilligung des Patienten/der Patientin

Unter Umständen kann eine Variante der Klasse 3 nach ACMG nach einigen Jahren bzw. bei Kenntnis weiterer Daten (Publikationen, Funktionsdaten zum Pathomechanismus etc.) reevaluiert werden und Anlass zur Neubewertung (Reklassifikation) sein.

Varianten in **Genen mit unklarer Signifikanz** (GUS), d. h. in Genen ohne gesicherte Kausalität oder Krankheitsvalidität (z. B. keine Publikationen diesbezüglich zur Krankheitsassoziation oder Gen, das nicht bei ClinGen bewertet wurde), sollten nicht berichtet werden (sog. Forschungsgen) oder ggf. dann dezidiert als mögliches Gen (ohne aktuell hinreichende Evidenz) gekennzeichnet werden (s. **Tab. 24**).

Empfehlung VUS

Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (VUS; Klasse 3 nach ACMG) können im Einzelfall dem Patienten mitgeteilt werden; diese sollten entsprechend als solche gekennzeichnet und interpretiert werden. **(Klasse-IIb-Indikation, Evidenzstufe C)**

Eine humangenetische bzw. bioinformatische Reevaluation von Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (Klasse 3 nach ACMG) in größeren Intervallen (z. B. 3 bis 5 Jahren) ist sinnvoll und kann in Abhängigkeit von der möglichen klinischen Relevanz bzw. der assoziierten Erkrankung, bei Kenntnis von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen oder im Einzelfall (z. B. familiäres Aufkommen einer Erkrankung) erfolgen. **(Klasse-IIa-Indikation, Evidenzstufe C)**

4.2 Untersuchung von Familienmitgliedern

Der Erhebung einer umfassenden Familienanamnese über mindestens 3 Generationen kommt neben der Erkennung möglicher Grundlagen (Vererbungsmodus, Heterogenität, Penetranz, Aufklärungsrate) auch bei der Früherkennung weiterer Betroffener eine wichtige Rolle zu und wird daher für nahezu alle kardiovaskulären genetisch bedingten Erkrankungen empfohlen. So kann bei Vorliegen oder entsprechendem Verdacht

im Indexfall die gezielte kardiologische und ggf. genetische Untersuchung und humangenetische Beratung von Verwandten 1. Grades primärpräventiv oder als Ausschlussdiagnostik relevant sein.

Unter einer **Heterozygotendiagnostik** wird dabei die gezielte Untersuchung auf die Anlageträgerschaft bzw. die krankheitsursächliche Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) des Indexpatienten bzw. der Familie verstanden. Die Untersuchung kann entweder diagnostisch oder prädiktiv sein, je nachdem, inwieweit klinische Zeichen der familiären Erkrankung beim Untersuchten vorliegen. Im Rahmen der Heterozygotendiagnostik sind entsprechende Rahmenbedingungen der humangenetischen Beratung (s. Abschnitte: *Humangenetische Beratung* [§ 10 GenDG], *Anforderungen an den initiierenden Arzt einer genetischen Untersuchung* [„Verantwortliche ärztliche Person“; § 9 GenDG] und *Spezielle Beratungssituationen im Rahmen von genetischen Untersuchungen* [§ 14 und

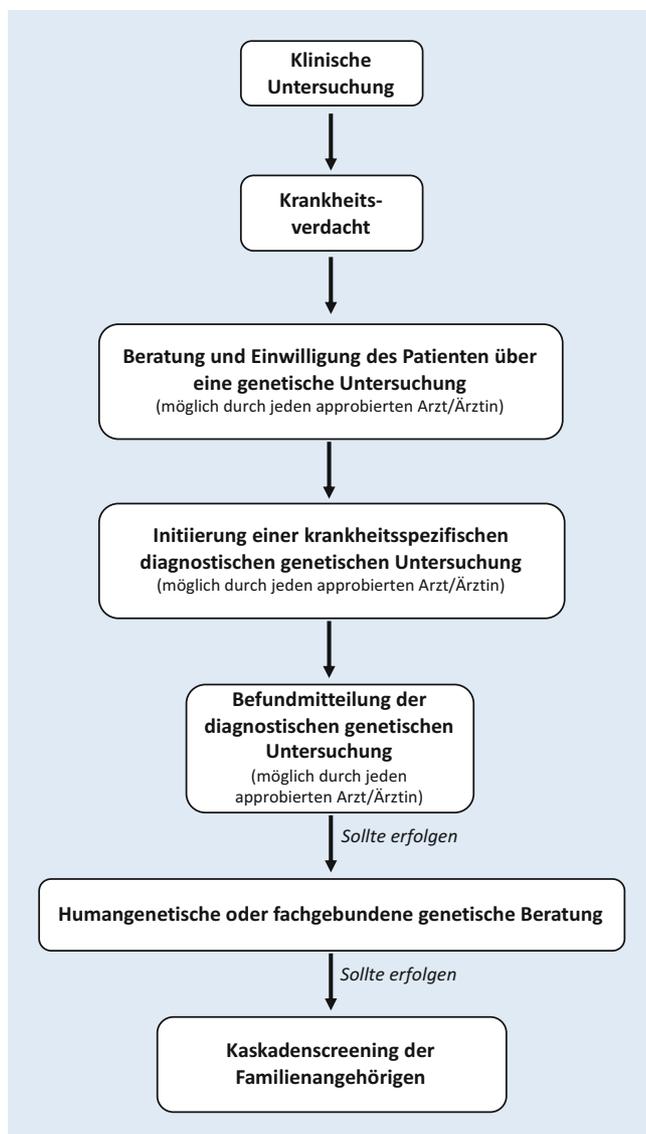


Abb. 3 ◀ Workflow Gendiagnostik und Beratung des Indexpatienten

- durch einen Kardiologen/Kinderkardiologen mit Erfahrung in der seltenen Erkrankung und qualifiziert für eine fachgebundene humangenetische Beratung oder
- in einer kardiologischen/kinderkardiologischen, interdisziplinären Spezialabteilung oder
- bei Humangenetikern mit Erfahrung in kardiologischen Erkrankungen.

Mögliche Erbgänge bzw. Vererbungsmodi einer Erkrankung (z. B. autosomal-dominant, X-chromosomal, de novo, rezessiv/biallelisch oder digen [in 5%], somatisch bedingt) sollten berücksichtigt werden.

Sowohl die Erwartung eines genetischen Befundes als auch die Ergebnisse des Kaskadenscreenings stellen eine besondere ärztliche Herausforderung dar, da die Diagnose psychologische, familiäre und soziale Belastungen mit sich bringen kann. Eine frühzeitige Einbindung genetisch Betroffener (z. B. post reanimationem oder post-OP) und deren Verwandter in die psychologische Betreuung oder Selbsthilfegruppen kann daher sinnvoll sein. Auch der klinische und/oder genetische Ausschluss einer erblichen, kardiovaskulären Erkrankung kann für die persönliche Situation und weitere Lebensplanung von hoher Bedeutung sein.

Die Notwendigkeit und Frequenz klinischer Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit definitiver oder genetisch gesicherter Diagnose richtet sich grundsätzlich nach der Schwere der Erkrankung und den Symptomen, der Notwendigkeit für Therapieänderungen. Bei syndromalen Erkrankungen und der Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung sollte diese zwischen den beteiligten Fachdisziplinen abgestimmt werden.

Eine molekulargenetische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen im Rahmen eines familiären Kaskadenscreenings wird insbesondere dann empfohlen, wenn aus dem genetischen Befund unmittelbare, therapeutische Konsequenzen folgen [150]. Dann sind auch frühzeitigere Untersuchungen (<12. Lebensjahr) im Rahmen einer familiären Beratung in Erwägung zu ziehen, die den Krankheitsverlauf in der Familie, gen- oder variantenspezifische Aspekte oder auch

§ 15 GenDG) zu berücksichtigen. Die **Heterozygotendiagnostik** (Genotypisierung) auf die krankheitsursächliche Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) dient daher der Früherkennung einer Anlageträgerschaft, genetischen Bestätigung der familiären Herzerkrankung oder auch zur Ausschlussdiagnostik für den Betroffenen und dessen Nachkommen.

Unter einem **Kaskadenscreening bzw. einer Kaskadenuntersuchung** in einer Familie wird die gezielte, klinische und ggf. genetische Untersuchung (meist Heterozygotendiagnostik, wenn genetischer Befund in der Familie vorliegend) von biologisch verwandten Familienmitgliedern auf die familiäre Erkrankung hin verstanden.

Bei der sog. familiären Kaskadenuntersuchung („**cascade screening**“) wer-

den dabei zunächst die unmittelbaren Verwandten (1. Grades) untersucht und im zweiten Schritt entsprechend der Vererbungslinie entferntere Verwandte. Untersuchungen von Verwandten höheren Grades sollten erst nach Klärung des Krankheits- und/oder Merkmalsträgerstatus eines unmittelbar Verwandten erfolgen. Die Kaskadenuntersuchung wird häufig durch das Vorliegen eines genetischen Befundes beim Indexpatienten und im Verlauf bei weiteren Familienmitgliedern gesteuert.

Die genetischen Untersuchungen bei Familienangehörigen sollten grundsätzlich, auch bei asymptomatischen Personen, von einer fachkardiologischen Untersuchung begleitet werden. Diese sollte erfolgen

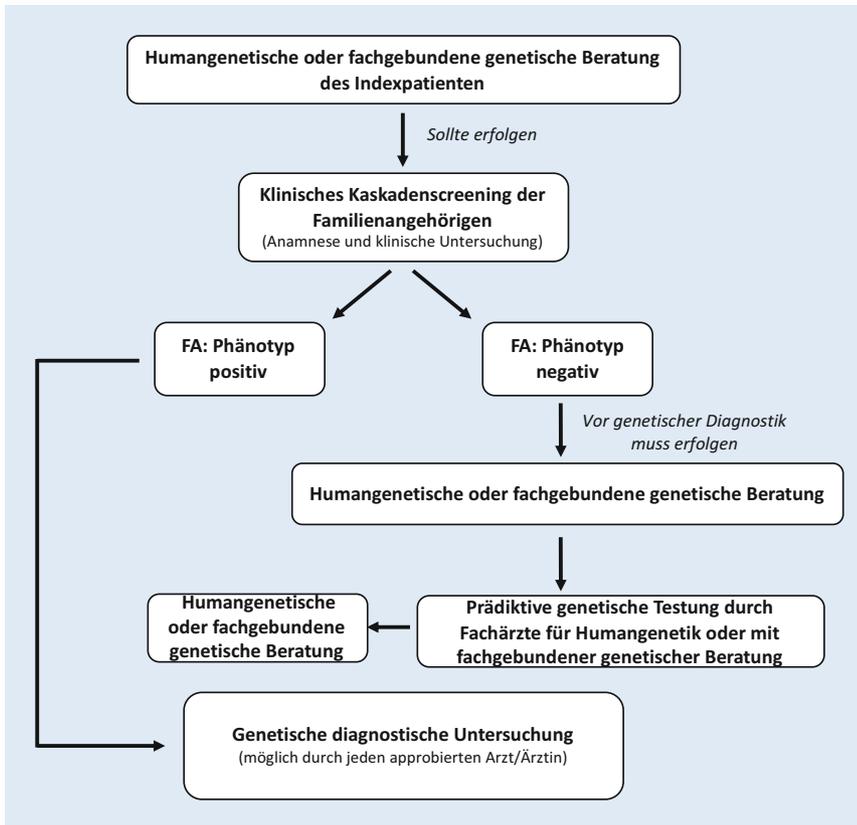


Abb. 4 ▲ Workflow Gendiagnostik und Beratung von Familienangehörigen (biologisch Verwandten des Indexpatienten)

den Erbgang (z. B. biallelisch oder digen) miteinbeziehen (s. ■ Abb. 3 und 4).

Empfehlungen Familie

(1) Klinische Untersuchungen:

Bei Vorliegen einer genetisch bedingten Herz- oder Gefäßkrankung (auch ohne Nachweis einer kausalen genetischen Variante) beim Indexpatienten ist eine klinische Evaluation von **unmittelbar** verwandten Familienmitgliedern indiziert.

Krankheitsspezifische Unterschiede in der Alterspenetranz der spezifischen Erkrankung und der zugrunde liegenden Genetik sind hierbei zu berücksichtigen.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Finden sich bei einem verwandten Familienmitglied keine klinischen Hinweise auf die genetisch bedingte Herz- oder Gefäßkrankung des Indexpatienten und ist ein genetischer Befund in der Familie bzw. beim Indexpatienten unbekannt, sollte eine wiederholte klinische Reevaluation des verwandten Familienmitgliedes erfolgen, um eine mögliche altersabhängige Krankheitsmanifestation zu erfassen.

Das Zeitintervall für eine Reevaluation hängt dabei vom Alter des jeweiligen Familienmit-

gliedes, der Schwere der Erkrankung (bei anderen Familienmitgliedern) und der altersabhängigen Penetranz der Erkrankung ab und beträgt in aller Regel zwischen 2 und 5 Jahren.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

(2) Molekulargenetische Untersuchungen:

Eine Heterozygotendiagnostik bei **verwandten, erwachsenen Familienmitgliedern** eines genotypisierten Indexpatienten auf die krankheitsursächliche Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) ist im Rahmen einer familiären Kaskadenuntersuchung indiziert, wenn sich eine diagnostische, therapeutische und/oder prognostische Konsequenz ergibt.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Bei der Indikationsstellung zur Heterozygotendiagnostik von **verwandten Kindern und Jugendlichen** auf die krankheitsursächliche Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) sollte neben dem Untersuchungsalter das Vorhandensein von klinischen Symptomen und krankheitsspezifischen Merkmalen (therapeutische Implikationen, Erbgang und mögliche altersabhängige Penetranz [Manifestation]) berücksichtigt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Die Heterozygotendiagnostik bei von **verwandten Kindern und Jugendlichen** oder nicht-einwilligungsfähigen Verwandten zum Nachweis oder Ausschluss der familiären, krankheitsursächlichen Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) ist sinnvoll und kann im Rahmen der familiären Kaskadenuntersuchung durchgeführt werden.

Die Indikationsstellung sollte neben dem Untersuchungsalter das Vorhandensein von klinischen Symptomen und krankheitsspezifische Merkmale (therapeutische Implikationen, Erbgang und mögliche altersabhängige Penetranz [Manifestation]) berücksichtigen. **(Klasse-IIa-Indikation, Evidenzstufe C)**

4.3 Genetisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen

In den folgenden Empfehlungen wird zur Wertigkeit molekulargenetischer Untersuchungen (DNA-Diagnostik) Stellung genommen bei

- mono-/oligogenen Formen von Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien, Herz- und Gefäßfehlern, familiärer Hypercholesterinämie sowie ungeklärten Fällen von plötzlichem Herztod im Kindes- und jungen Erwachsenenalter (sog. molekulare Autopsie),
- syndromalen Formen dieser Erkrankungen einschließlich Formen, die durch chromosomale Aneuploidien bedingt sind, und
- Medikamentenunverträglichkeiten durch pharmakogenetisch bedingte Störungen im Cytochrom-Metabolismus.

Die Empfehlungen geben vor dem Hintergrund der genetischen Komplexität Hinweise für eine Analyse von krankheitsverursachenden Genen und pathogenen Varianten, für mögliche Indikationen und eine rationale Durchführung einer erkrankungsspezifischen Genotypisierung. Die Indikation zur Genotypisierung berücksichtigt neben der ätiologischen, molekulargenetisch-diagnostischen (DNA-)Charakterisierung der Erkrankung und Aufdeckung der Krankheitsursache auch mögliche therapeutische oder prognostische Implikationen einzelner Befunde (z. B. primär präventiv bei Familienmitgliedern). Hierbei wird auch die Sensitivität der Untersuchung (aktuelle Mutationsdetectionsrate pro Erkrankung) berücksichtigt, d. h. mit abnehmender Sensitivität wer-

den eine abgestufte Empfehlungsstärke und Wichtung zur Genotypisierung ausgesprochen.

4.3.1 Hereditäre Arrhythmieformen

Hereditäre Arrhythmieformen umfassen viele Aspekte der elektrischen Herzaktivität auf atrialer oder/und ventrikulärer Ebene. Da das Herz makroskopisch und mikrostrukturell oft unauffällig ist, werden sie häufig als primär elektrische Herzerkrankungen oder Ionenkanalerkrankungen bezeichnet [3, 220].

Aufgrund der Heritabilität ist die Familienanamnese oft positiv bzw. indikativ. Sie ist hoch beim LQTS oder der CPVT (> 60 %), jedoch bei vielen anderen Arrhythmieformen niedriger (20–30 % typischerweise), was für eine höhere Phänotypierate oder poly-/exogene Ursachen spricht (z. B. Vorhofflimmern) und daher differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden muss.

Die genetischen Befunde haben bei den einzelnen Erkrankungen unterschiedliche klinische Implikationen. Hierbei kann es sich auch um spezifische, medikamentöse Empfehlungen (meist Antiarrhythmika) oder Lebensstilmodifikation handeln, wenn eine erweiterte Diagnose durch einen Genbefund vorliegt.

Der Nachweis einer ursächlichen Genmutation (Klasse 4/5 nach ACMG) ist bei manchen Arrhythmiesyndromen Teil der Diagnosekriterien (z. B. LQTS, SQTs, Brugada-Syndrom). Bei anderen Erkrankungen ist ein solcher Nachweis

- **Diagnose-erhörend** (wenn kein Vollbild, sondern ein Borderline-Befund der Erkrankung vorhanden ist; z. B. grenzwertig langes QTc-Intervall bei Verdacht auf LQTS),
- **Diagnose-bestätigend** (bei Vorliegen der entsprechenden klinischen Kriterien; gesichertes LQTS) oder
- **Diagnose-aufklärend**, wenn unklare EKG-Befunde und assoziierte Symptome eine definitive, diagnostische Einordnung durch eine genetische Aufklärung erhalten.

Generell kann die Diagnose einer hereditären Arrhythmieform vermutet werden, wenn

1. typische (beweisende) oder diesbezüglich grenzwertige (hinweisende) **EKG-Befunde** vorliegen und sekundäre

Ursachen (Phänotypen oder exogene Einflüsse) ausgeschlossen wurden

und

2. spezifische **Krankheitssymptome** vorliegen

oder/und

- die **Familienanamnese indikativ/positiv** ist

oder/und

- eine diesbezügliche **Klasse 4/5 nach ACMG-Genvariante** gefunden wurde.

Liegen nur EKG-Kriterien (s. 1) vor, handelt es sich um einen ausschließlichen EKG-Befund, nicht unbedingt um ein Arrhythmiesyndrom im eigentlichen Sinne.

Liegt ausschließlich ein genetischer Befund vor (ohne typische EKG-Veränderungen), handelt es sich um eine sog. genetische Nicht-Penetranz; die Familienanamnese kann hierbei positiv oder unauffällig sein.

Klinisch ist die Abgrenzung von Frühmanifestationen einer Kardiomyopathie (meist DCM, ARVC, HCM) wichtig, bei denen primär elektrokardiographische bzw. arrhythmogene, nicht jedoch strukturelle (in der kardialen Bildgebung manifeste) Auffälligkeiten bestehen können und diese sich im weiteren Verlauf erst entwickeln (s. [Tab. 3](#); [52, 73, 277]).

4.3.1.1 Angeborenes langes QT-Syndrom (LQTS).

Das angeborene lange QT-Syndrom (LQTS) ist die bekannteste, vererbte Arrhythmie und familiäre kardiale Ionenkanalerkrankung. Das LQTS ist gekennzeichnet durch eine Verlängerung des QTc-Intervalls (= frequenzkorrigiertes QT-Intervall) im Ruhe- und/oder Belastungs-EKG und kann darüber hinaus mit weiteren Repolarisationsauffälligkeiten (T-Wellen-Morphologie oder T-Wellen-Alternans) einhergehen [220]. Zur Diagnosestellung ist es zudem erforderlich, dass sekundäre Ursachen einer Repolarisationsverlängerung, z. B. repolarisationsverlängernde Medikamente, Elektrolytstörungen etc. (s. auch: www.crediblemeds.org) ausgeschlossen sind [123]. Die Verlängerung der myokardialen Aktionspotenzialdauer begünstigt sog. frühe Nachdepolarisa-

tionen und das episodische, getriggerte Auftreten von Torsade-de-Pointes (TdP)-Tachykardien, die klinisch mit Synkopen, Konvulsionen und Kammerflimmern bzw. plötzlichem Herztod einhergehen können. Für die einzelnen, genetischen LQTS-Untertypen sind spezifische Trigger bekannt, die TdP auslösen können [251] und daher gezielt seitens der Patienten vermieden werden sollten. Für die Diagnose eines LQTS ist es wichtig, die QT-Intervalle im Ruhe- und Belastungs-EKG (bei verschiedenen Herzfrequenzen und 4 min nach Belastung) auszumessen, eine EKG-Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s zu wählen und umrechnungsspezifische Aspekte der verschiedenen QTc-Formeln (z. B. Bazett, Fridericia etc.) zu kennen [286]. Auch ist die Bestimmung des Endes der T-Welle wichtig, hier wird die Tangenten-Methode bevorzugt [50].

Für die korrekte Diagnose eines angeborenen LQTS – nach Ausschluss sekundärer Ursachen für eine gestörte Repolarisation – wurden verschiedene Kriterien entwickelt. Der Nachweis einer LQTS-ursächlichen Genmutation ist keinesfalls einer LQTS-Diagnose gleichzusetzen, weil ein signifikanter Anteil (20–30 %, genotypspezifisch) an Mutationsträgern keine EKG-Manifestationen hat (Nicht-Penetranz, Anlageträgerschaft) [219, 234]. Liegt eine primäre QTc-Verlängerung in Ruhe und/oder unter erhöhter Herzfrequenz (Belastungs-EKG) vor, ist der Nachweis einer LQTS-Genmutation Diagnose-sichernd [292]. Für die Diagnose des LQTS werden entweder die sog. Keating-Kriterien (männliche Patienten: QTc > 450 ms, weibliche Patienten: > 460 ms) oder der sog. Schwartz-Score angewandt, der verschiedene EKG- und klinische Parameter wie auch die Familienanamnese, nicht jedoch den Genotyp berücksichtigt [249]. Ein Schwartz-Score $\geq 3,5$ geht mit einer hohen, ein Score von 1,5 bis 3,0 Punkten mit einer intermediären Diagnosewahrscheinlichkeit („Verdachtsdiagnose“) einher; aktuell wird eine Genotypisierung mindestens bei einer hohen Diagnosewahrscheinlichkeit (Score $\geq 3,5$) empfohlen, bei intermediärer Wahrscheinlichkeit kann dieses in gesicherten Erkrankungsgenen (Core- und seltene Gene nach ClinGen) erwogen werden [303]. In aktuellen ESC-Richtlinien [312] wurde

Tab. 3 Hereditäre Arrhythmien und Implikationen einer Gendiagnostik				
Erkrankung	Mutationsdetektionsrate (Sensitivität)	Implikation eines pathogenen Genbefundes		
		Diagnostisch	Therapeutisch/prognostisch	Referenz
Langes QT-Syndrom (LQTS)	70–80 %	+++	+++ / +++	ClinGen MonDO: 0002442 [4]
Brugada-Syndrom (BRU, BRGDA)	20–30 %	+	+/++	ClinGen MonDO: 0015263 [113]
Katecholaminerge, polymorphe Kammer-tachykardie (CPVT)	50–60 %	+++	++/+	ClinGen MonDO: 0017990 [291]
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)	25 %	+	+/+	ClinGen MonDO: 0015263 [291]
Idiopathisches Kammerflimmern (IVF, SCA)	20–30 %	++	++	[182, 196]
Frühe Repolarisationsstörung (ERS)	?	–	–/–	[53, 313]
Short-coupled Torsade-de-Pointes-Tachykardien (scTdP)	?	+	+/-	[79, 144]
Sinusknotenerkrankung (SND)	?	–	+/-	
Erregungsleitungsstörung (CCD/PCCD)	10–20 %	+	+/+	[303]
Vorhofflimmern	?	–	–/–	[303]
Unklarer, plötzlicher Herztod (SIDS, SADS, SUDS, SUNDS, SCD)	10–30 %	++	Entfällt	[45, 115, 116, 154, 164, 275]

CCD „cardiac conduction disease“, PCCD „progressive cardiac conduction disease“, SND „sinus node disease“, SADS „sudden arrhythmic death syndrome“, SCA überlebter plötzlicher Herztod, „sudden cardiac arrest“, SCD plötzlicher Herztod, „sudden cardiac death“, SIDS plötzlicher Kindstod, „sudden infant death syndrome“, SUDS plötzlicher unerwarteter Herztod, „sudden unexpected death syndrome“, SUNDS plötzlicher unerwarteter nächtlicher Herztod, „sudden unexpected nocturnal death syndrome“

der Diagnose-Score nochmals modifiziert: Hiernach ist ein QTc-Intervall >480 ms oder der Nachweis einer LQTS-Genmutation bereits diagnostisch (≥ 3,5 Punkte); bei QTc-Intervallen in Bereich 450–480 ms sind klinische und elektrokardiographische Zeichen sowie die Familienanamnese zusätzlich erforderlich, um eine hohe Diagnosewahrscheinlichkeit zu erreichen. Der Verdacht auf ein angeborenes LQTS liegt vor, wenn QTc-Intervalle > 450 bzw. 460 ms und keine Hinweise auf eine sekundäre Ursache vorliegen.

Die Prävalenz von LQTS beträgt ca. 1:2500 [204, 252], und erste, getriggerte Symptome (s. oben) treten in der

Regel im Kindes- oder Jugendalter auf; bei symptomatischen Indexfällen liegt die unbehandelte 10-Jahres-Mortalität bei etwa 50 % [204, 248]. Es gibt > 10 genetische LQTS-Unterformen; aufgrund der Locusheterogenität wird primär eine Multi-Gen-Panel-Sequenzierung (MGPS)/-Analyse von allen Genen, die mindestens eine moderate Krankheitsevidenz haben, empfohlen, einschließlich einer Copynumber-variation (CNV)-Analyse. In etwa 70–80 % der Fälle wird eine Genmutation (Klasse 4/5 nach ACMG) identifiziert [248]. Genmutation im LQT3-Gen, *SCN5A*, können mitunter klinisch ein Überlappungssyndrom mit Erregungsleitungs-

störungen und/oder Brugada-Syndrom zeigen [302]. Andererseits zeigen spezifische genetische Subtypen ein besonders hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod im Kindesalter (sog. Calmodulinopathien, mit pathogener Variante in einem der *CALM*-Gene) [60]. Patienten mit dem sog. Triadin-Knockout-Syndrom, verursacht durch biallelische, rezessive *TRDN*-Mutationen, zeigen in > 70 % einen Herzstillstand als klinische Erstmanifestation, zusätzlich transiente QTc-Verlängerungen und T-Wellen-Inversion [58].

In Analogie zu anderen hereditären kardiovaskulären Erkrankungen ist in größeren Patientenpopulationsstudien eine Reihe von SNVs als genetische Modifikatoren der phänotypischen Ausprägung beschrieben worden [20, 149, 292], wobei für manche SNVs eine regulatorische Eigenschaft für LQTS-Ionenkanäle im Sinne eines eQTL gezeigt werden konnte [152]. Bislang haben SNV-Genotypisierung bzw. ein genetisches Risiko-Scoring zusätzlich zur klassischen LQTS-Routine-Genotypisierung noch keinen Eingang in die klinische Praxis. Alle LQTS-Patienten sollten QT-verlängernde Arzneimittel strikt vermeiden (siehe www.crediblemeds.org).

Gemeinsam mit der Ausprägung der QTc-Intervall-Verlängerung führt der Genotyp zu einer individuellen Risikostratifizierung [174]. Das LQTS ist zudem eine der ersten Erkrankungen, für die in Abhängigkeit des Genotyps spezifische Empfehlungen (Lifestyle-Modifikation) und medikamentöse Therapien (z. B. Mexiletin beim LQT3-Syndrom) ausgesprochen werden. Derzeit werden zudem neue therapeutische Ansätze bei LQT2-Patienten mit einem Trafficking-Defekt evaluiert [181, 250].

Unter erworbenem LQTS wird eine meist exogene, reversible QTc-Verlängerung verstanden (meist > 500 ms oder > +60 ms Veränderung gegenüber dem Ausgangswert), die analog zum angeborenen LQTS mit Torsade-de-Pointes-Tachykardien einhergehen kann [253]; neben repolarisationsverlängernden Medikamenten können Elektrolytstörungen, Azidose, schwere Herzinsuffizienz, eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und andere Ursachen eine solche QTc-Verlängerung verursachen (s. auch <https://credibilemeds.org>). Hinweise für eine genetische Prädis-

Tab. 4 Langes QT-Syndrom (LQTS) und Gene			
Isolierte (kardiale) Formen ClinGen MonDO: 0002442			
	<i>Core-Gene</i> (Sensitivität > 1%)	<i>Seltene Gene</i>	<i>Referenz</i>
LQTS	KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), SCN5A (LQT3)	CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, KCNE1 ^b , KCNJ2 ^b , (RYR2), TRDN (autosomal-rezessiv)	[4]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
QTc-Verlängerung bei	Gene	Klinische Merkmale	Erbmodus Referenz
Jervell- und Lange-Nielsen Syndrom (JLNS) (autosomal-rezessiv)	KCNQ1, KCNE1	Angeborene Innenohrschwerhörigkeit	AR [4]
Timothy-Syndrom (TS)	CACNA1C	Partielle Syndaktylien, flacher Nasenrücken, tiefsitzende Ohren, kleiner Oberkiefer, schmale Oberlippe, Autismus	AD sporadisch [4]
Andersen-Tawil-Syndrom (ATS)	KCNJ2	Periodische Muskellähmung, Kleinwuchs, Skoliose, tiefsitzende Ohren, Hypertelorismus, breite Nasenwurzel, Mikrognathie, Klinodaktylie, Brachydaktylie und Syndaktylie	AD [4]
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben. (RYR2): Phänokopie mit Repolarisationsstörung/-verlängerung</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Gen nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^b: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p>			

position für das erworbene LQTS bzw. das Vorliegen eines nichtpenetranten angeborenen LQTS wurden sowohl für seltene Mutationen als auch für häufigere, genetische Varianten beschrieben [267]. Eine genetische Testung bei einem Patienten mit erworbenem LQTS sollte individuell erfolgen; in der Studie von Itoh et al. war die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer LP/P-Variante (Klasse 4/5 nach ACMG) u. a. davon abhängig, ob das Alter < 40 Jahre war, das initiale QTc-Intervall > 440 ms und Symptome/TdP vorlagen; lagen diese Faktoren vor, konnte in > 60% der Patienten eine LQTS-Genmutation identifiziert werden [123], wohingegen ein molekulargenetisches Screening bei älteren Personen wesentlich weniger ergiebig war (s. [Tab. 4](#)).

Empfehlung LQTS

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose LQTS oder einer syndromalen Form ist indiziert und sollte aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Implikationen durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit dem Verdacht auf ein erworbenes LQTS und dem Verdacht auf arzneimittelinduzierte Torsade-de-Pointes-Tachykardien ist indiziert und sollte durchgeführt werden, wenn der Patient im jüngeren oder mittleren Alter ist und ohne Medikation ein QTc-Wert von > 440 ms (Männer) bzw. > 450 ms (Frauen) gemessen wurde.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.1.2 Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardie (CPVT). Die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) ist eine seltene, erb-

liche Arrhythmieform mit unklarer Prävalenz (geschätzt: ca. 1:20.000; [303]). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen in der kardialen Bildgebung unauffälligen Befund und ein normales Ruhe-EKG (selten: leichte QTc-Verlängerung, U-Wellen). Diagnoseweisend sind monomorphe oder bidirektionale VES bei Herzfrequenzsteigerung (typisch: > 110–120/min auftretend). CPVT-assoziierte, anhaltende ventrikuläre Arrhythmien sind adrenerg vermittelt (d. h. sie treten bei körperlicher Anstrengung oder emotionalem Stress auf) und sind entweder oligosymptomatisch oder führen zu (konvulsiven) Synkopen oder zu plötzlichem Herzstillstand (SCA) oder Herztod (SCD) durch Degeneration in Kammerflimmern. Diagnostisch wegweisend sind die gezielte Synkopenanamnese (z. B. plötzliche Exposition mit kaltem Wasser) und ein Belastungs-EKG mit hohen Herzfrequenzen. CPVT-bedingte Arrhythmien werden in ca. 10 % der SCD-Fälle im jungen Alter, in ca. 8 % der SCA-Fälle [238] und in ca. 1 % des plötzlichen Kindstodes vermutet.

Die CPVT wird in der Regel autosomal-dominant, selten autosomal-rezessiv (CASQ2-, TECRL- und TRDN-Gen) vererbt. Im Vergleich zum LQTS gibt es eine höhere Häufigkeit von sporadischen bzw. De-novo-Varianten, insbesondere beim Core-Gen für die CPVT, RYR2, das den kardialen Ryanodinrezeptor, einen Kalziumfreisetzungskanal im sarkoplasmatischen Retikulum (SR), kodiert. Nichtsynonyme Mutationen in RYR2 verursachen meist eine Gain-of-Function. Mittlerweile sind auch Loss-of-function-Mutationen in RYR2 charakterisiert worden (z. B. Abbruchmutationen) [236, 269], deren Mutationsträger durch ventrikuläre Arrhythmien oder Kammerflimmern, nicht jedoch durch das typische CPVT-Bild gekennzeichnet sind. Das assoziierte Syndrom wird auch Kalziumfreisetzungsmangelsyndrom („calcium release-deficiency syndrome“ [CRDS]) bezeichnet und ist eine weitere, neue Subentität mit spezifischen, klinischen Merkmalen [236, 269].

Bei ca. 50–60% aller CPVT-Patienten gelingt derzeit eine wegweisende Genotypisierung, meist im RYR2-Gen. Bei Patienten mit einem weniger typischen bzw. ausgeprägten klinischen Bild ist die Mutationsdetektionsrate deutlich gerin-

Tab. 5 Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardie (CPVT) und Gene			
Isolierte (kardiale) Formen ClinGen MonDO: 0017990			
	Core-Gene (Sensitivität > 1 %)	Seltene Gene	Referenz
CPVT	RYR2, CASQ2	CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, TRDN, TECRL (autosomal-rezessiv)	[291, 303]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
Nicht bekannt	–		
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ^oClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Gen^o: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^p: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p>			

ger (15–20 %), insbesondere finden sich hier häufig (3 %) Varianten mit unklarer, klinischer Signifikanz (Klasse 3 nach ACMG) [137]. In Anlehnung an den „LQTS Schwartz-Score“ wurde vor Kurzem ein „CPVT-Diagnose-Score“ vorgeschlagen, der zudem die VUS-Bewertung berücksichtigt [89]. Ein CPVT-Score von 3,5 bis 12 Punkten (ohne Gentests) hat eine Diagnosewahrscheinlichkeit einer CPVT von über 60 %, mit Mutationsnachweis in RYR2 liegt diese bei > 95 %. Ein Score von 2 bis 3 Punkten entspricht einer Verdachtsdiagnose („possible CPVT“, 50 % „likelihood“).

Weitere, seltene Gene (Sensitivität < 1 %) sind in der **Tab. 4** aufgeführt; rezessive Vererbungsformen (biallelisch) sind klinisch ausgeprägter und daher mitunter im Kindesalter symptomatisch und bedürfen einer intensivierten Therapie (z.B. zentral wirksamer Betarezeptorenblocker) [210]. Patienten mit CALM-vermittelter CPVT scheinen ebenfalls ein erhöhtes kardiales Risiko zu haben [60].

Differenzialdiagnosen bzw. Phänokopien der CPVT sind das Anderson-Tawil-Syndrom (ATS; LQT7; verursacht durch KCNJ2-Genmutationen), SCN5A-assoziierte multifokale Purkinje-assoziierte vorzeitige Kontraktionen [151], arrhythmogene Kardiomyopathieformen (ACM; s. unten) oder auch Mitralklappenprolaps syndrome mit VES-Neigung.

CPVT-Gentests haben einen starken diagnostischen, jedoch weniger prognosti-

schen oder therapeutischen Einfluss. Derzeit gibt es wenige Daten, die darauf hindeuten, dass bestimmte Funktionsbereiche im RYR2 eine erhöhte Anfälligkeit für CPVT-ausgelöste Herzrhythmusstörungen haben; nur wenige Patienten mit CRDS sind bislang bekannt. Therapeutisch ist bei allen CPVT-Genotypen die β -Adrenorezeptorblockade (vorzugsweise mit nicht-selektiven, zentral wirksamen Betarezeptorenblockern Nadolol oder Propranolol) wichtig, evtl. in medikamentöser Kombinationstherapie mit Flecainid [136] oder bei schwerem Verlauf zusätzlich mit linkskardialer sympathischer Denervierung (LCSD) oder ICD-Implantation (s. **Tab. 5**).

Empfehlung CPVT

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose CPVT ist indiziert und sollte aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Implikationen durchgeführt werden. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.1.3 Brugada-Syndrom (BRU, BRG-DA). Das Brugada-Syndrom (BrS) ist eine erbliche Arrhythmieform, die transient oder medikamentös (z.B. Klasse-1-Antiarrhythmikum) bzw. durch Fieber oder Vagotonie getriggert auftreten kann und durch spezifische ST-Strecken-Hebungen in den rechts präkordialen Ableitungen (V1–V3) gekennzeichnet ist [17]. Das diagnostisch wegweisende Zeichen ist das sog. Typ-1-EKG, welches durch eine ST-

Strecken-Hebung (J-Punkt-Elevation) von ≥ 2 mm in ≥ 1 Ableitung begleitet von einem deszendierenden ST-Segment und einer symmetrischen T-Wellen-Negativierung gekennzeichnet ist.

In den aktuellen Empfehlungen [312] wird ein Brugada-Syndrom insbesondere diagnostiziert (Klasse-1-Empfehlung), wenn

- ein spontanes Typ-1-EKG vorliegt oder
- ein induzierbares Typ-1-EKG (medikamentös, Fieber etc.) bei einem Patienten mit SCA/VF vorliegt.

In anderen Fällen, wo ein induzierbares Typ-1-EKG mit oder ohne weitere Symptome bzw. einer Familienanamnese vorliegt, kann die Diagnose erwogen werden (Klasse-2-Empfehlung). Eine Verdachtsdiagnose für ein Brugada-Syndrom liegt vor, wenn andere EKG-Zeichen (z.B. Typ-2- oder -3-EKG) aufgezeichnet wurden und ein medikamentöser Provokationstest noch nicht durchgeführt wurde.

Das BrS geht oft mit einer atrioventrikulären Erregungsleitungsstörung und entsprechenden EKG-Zeichen sowie mit atrialen und malignen ventrikulären Arrhythmien einher. Letzteres kann u.U. relevant bei ungeklärten, plötzlichen Todesfällen sein, wo es in ca. 20 % zugrunde liegen kann [208, 272]. Die Prävalenz des BrS wird auf 1:2000 geschätzt, wobei die Prävalenz in asiatischen Ländern höher ist. Bei den symptomatischen Patienten handelt es sich in der Regel um Männer im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt [186].

Aufgrund der begrenzten Spezifität von medikamentösen Provokationstests bei der Diagnosestellung des BrS und einer Reihe von Phänokopien (z.B. RVOT-Kompression, Trichterbrust, myokardiale Ischämie, Elektrolytstörungen, Hyperthermie, Arzneimittelintoxikationen), die differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden sollten [265], wurde ein „Shanghai Diagnostic Score“ vorgeschlagen, wo neben dem Typ-1-EKG weitere klinische Merkmale berücksichtigt werden [17]. Ein Punkte-Score von $\geq 3,5$ Punkten entspricht einer definitiven Diagnose des BrS, ein Score von 2 bis 3 Punkten einer möglichen bzw. Verdachtsdiagnose. Im Rahmen der Risikostratifizierung spielen möglicherweise der genetische Befund (Vorhandensein einer SCN5A-Genmutati-

Tab. 6 Brugada-Syndrom und Gene			
Isolierte (kardiale) Formen ClinGen MonDO: 0015263			
	Core-Gene (Sensitivität > 1 %)	Seltene Gene	Referenz
Brugada-Syndrom	SCN5A	RRAD ^a , TMEM168 ^a	[28, 113, 258]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
Nicht bekannt			
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ^bClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Gen^a: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^b: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p>			

on) [112, 221, 307] und weitere, polygene Marker eine zukünftige Rolle [26, 127].

BrS-Patienten mit einem spontanen Typ-1-EKG und einer rhythmogenen Synkope haben ein hohes Risiko für schwerwiegende, kardiale Ereignisse (ca. 2,3 % pro Jahr), asymptomatische Patienten mit einem medikamentös induzierten Typ-1-EKG hingegen ein geringes Risiko (≤0,4 % pro Jahr) und sollten konservativ behandelt werden. Die Rolle der invasiven, elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) zur Risikostratifizierung ist umstritten und von der Aggressivität des Stimulationsprotokolls abhängig. Derzeit schwierig sind die Therapieempfehlungen bei Patienten mit einem intermediären kardiovaskulären Risiko [8, 221].

Wie andere hereditäre Arrhythmieformen ist auch das Brugada-Syndrom genetisch heterogen (Locusheterogenität). Von 21 publizierten Krankheitsgenen haben nach ClinGen-Evaluation 20 Gene eine „limited“ oder „disputed“ Krankheitsevidenz [113]. Lediglich genetische Varianten mit einem Loss-of-Function (ca. 2/3 nichtsynonyme Varianten der Klasse 4 oder 5 nach ACMG) oder „copy number variations“ (CNV; in 1–3 %) des kardialen Natriumkanalens sind ursächlich für 20–25 % der BrS-Fälle. In Familien mit pathogenen SCN5A-Varianten ist die Penetranz unvollständig und altersabhängig, wobei Provokationsteste (z. B. Ajmalin-Test) bei genetischen Merkmalsträgern positiv mit Entwicklung eines Typ-1-EKGs sein können.

Zusätzlich zu SCN5A wurden genetische wie experimentelle Daten bei Familien mit Brugada-Syndrom und Mutationen in RRAD oder TMEM168 veröffentlicht, die analog zu SCN5A-Genmutationen zu einer Reduktion des kardialen Natriumeinwärtsstroms (I_{Na}) führen (siehe **Tab. 6**; [28, 258]).

Zudem wurden in genomweiten Assoziationsstudien bei Patienten mit BrS mehrere genetische Loci mit häufigen, nicht kodierenden, aber potenziell regulatorischen Varianten identifiziert (sog. polygene Risiko-Scores [PRS]), die mit der unterschiedlichen Phänotypmanifestation der Erkrankung, dem Ansprechen beim Ajmalin-Test oder der Entwicklung von kardialen Ereignissen assoziiert wurden. Die klinische Bewertung dieser zusätzlichen genetischen Testungen erfolgt derzeit.

Empfehlung Brugada-S.

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose Brugada-Syndrom oder Nachweis eines Brugada-Typ-1-EKGs (spontan oder induziert) ist indiziert und sollte aufgrund der prognostischen Implikation durchgeführt werden. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose Brugada-Syndrom bei Nachweis eines Brugada-Typ-2- oder -Typ-3-EKGs kann im Einzelfall erwogen werden. (Klasse-IIb-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.1.4 Kurzes QT-Syndrom (SQTS). Das kurze QT-Syndrom („short QT syndrome“ [SQTS]) ist eine sehr seltene, kardiale Ionenkanalerkrankung, die mit Synkopen, paroxysmalem Vorhofflimmern und Kammerflimmern bzw. plötzlichem Herztod einhergehen kann [98]. Einige hundert Fälle sind derzeit beschrieben.

- **HRS/EHRA/APHRS Konsensus-Empfehlungen [220]:**
QTc ≤ 330 ms oder QTc 330–360 ms + mindestens 1 zusätzliches Diagnosemerkmal
- **ESC SCD-Guidelines Konsensus-Empfehlungen [101]:**
QTc ≤ 340 ms (Klasse-1-Empfehlung) oder QTc 340–360 ms + mindestens 1 zusätzliches Diagnosemerkmal
- **Sog. Gollob-Kriterien, SQTS-Score [91]:**
≥ 4 Punkte („high probability“), 2 bis 3 Punkte („intermediate probability“)
- **ESC VA/SCD-Guidelines Konsensus-Empfehlungen [312]:**
QTc ≤ 320 ms oder QTc 320–360 ms + Genmutation, Familienanamnese oder überlebter, plötzlicher Herztod (SCA) bei Kammertachykardie (VF, VT)

Klinisch fallen SQTS-Patienten durch primäres Kammerflimmern als Erstsymptom, Synkopen und/oder Vorhofflimmern auf [70]. Die klinischen Symptome können dabei adrenerg vermittelt sein (zunehmende QTc-Verkürzung bei höherer Herzfrequenz) [90]; jedoch gibt es auch SQTS-Patienten, wo es vagal vermittelt zu einer paradoxen QTc-Intervallverkürzung und Symptomen bei Bradykardie kommt [227]. Die Implantation eines ICD mit/ohne Chinidin-Therapie wird für Hochrisikopatienten empfohlen, unabhängig vom genetischen Status. Bei asymptomatischen SQTS-Patienten (+/- der familiären, pathogenen Variante) verlängerte Hydrochinidin effektiv die QTc-Intervalle [114, 173]. Lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen sind bei den verschiedenen Genotypen gleich häufig [227].

Eine genetische Untersuchung bei dem Verdacht auf oder bei einem gesicherten SQTS wird derzeit empfohlen für 4 Gene, hierunter 3 Gene, die ein LQTS verursachen können. Das SLC4A3-Gen ist aufgrund aktueller Ergebnisse das derzeitige Hauptgen für ein SQTS (ca. 15 %). Genotyp-Phäno-

Tab. 7 Kurzes QT-Syndrom (SQTS) und Gene [291]			
Kurzes QT-Syndrom (SQTS) ClinGen MonDO: 0000453			
	Core-Gene (Sensitivität > 1 %)	Seltene Gene	Referenz
SQTS	KCNH2, KCNQ1, SLC4A3 ^a	KCNJ2	[44, 291]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
Carnitin-Mangel	SLC22A5	Frühkindliche Kardiomyopathie, Muskelhypotonie, Gedeihstörung, Hypoglykämie, Krampf	AD OMIM 212140
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben. ^a: Nicht in ClinGen</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Erkrankung/Gen^a: Core-Gen, Expertenmeinung</p>			

typ-Beziehungen sind aufgrund der wenig identifizierten Patienten nur zum Teil bekannt [114].

Ein indikativer, molekulargenetischer Befund (Klasse-4- oder -5-Variante nach ACMG) gilt in den internationalen Empfehlungen dabei als wichtiges Diagnosemerkmal (Gollob-Score: 2 Punkte). In ca. 20 % der Indexpatienten kann ein solcher Mutationsnachweis erfolgen.

Exogene Ursachen bzw. Phänokopien mit Verkürzung des QTc-Intervalls sollten differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden und sind z. B. bedingt durch

- angeborenen Laktasemangel, primären Carnitinmangel (SLC22A5-Gen), primären Hyperparathyreoidismus oder Klinefelter-Syndrom (47, XXY),
- Azidose, Digitalis-Intoxikation, Hyperthermie, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie, kongenitale Nebennierenhyperplasie, Hyperthyreose, Vitamin-A-Intoxikation, Milch-Alkali-Syndrom,
- Rufinamid (Antikonvulsivum), selektive ATP-Kaliumkanalöffner (Pinacidil, Levromakalim) (s. [Tab. 7](#)).

Empfehlungen SQTS

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose kurzes QT-Syndrom (SQTS) sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.1.5 Andere, idiopathische Arrhythmieformen. Für verschiedene andere supra- und ventrikuläre Arrhythmieformen sind familiäre Formen beschrieben worden. Für nahezu alle Entitäten [309] sind Gene mit möglicher Krankheitskausalität identifiziert worden [192, 266]. Für die Erkrankungen bzw. die assoziierten Krankheitsgene gibt es jedoch im Gegensatz zu den zuvor genannten Erkrankungen (s. Abschnitte: *Angeborenes langes QT-Syndrom [LQTS]*, *Katecholaminerge, polymorphe Kammetachykardie [CPVT]*, *Brugada-Syndrom [BRU, BRGDA]*, *Kurzes QT-Syndrom [SQTS]*) keine Evaluation durch das ClinGen-Kuratorium. Für viele Erkrankungen gibt es zudem derzeit nur wenige Daten hinsichtlich der Sensitivität, d. h. des Mutationsanteils, und zu möglichen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

Die Genotypisierung hat aufgrund der oft niedrigen Rate von positiven Befunden (z. B. bei supraventrikulären Arrhythmien) eine geringere Bedeutung. Sie kann jedoch bei einzelnen Erkrankungen, insbesondere bei potenziell malignen Arrhythmieformen (z. B. IVF, unklarer SCA, IVT) nicht nur ätiologisch, sondern auch primärprophylaktisch für biologisch verwandte Familienmitglieder relevant sein.

Liegt eine positive Familienanamnese für eine der gelisteten Erkrankungen vor, sollte eine Genotypisierung initiiert werden. Für das frühe Repolarisationssyndrom (ERS), wenn isoliert als EKG-Entität vorkom-

mend und nicht z. B. bei Patienten mit HCM, Brugada-Syndrom etc. vorkommend, besteht derzeit keine Genotypisierungsempfehlung (s. [Tab. 8](#)).

Empfehlungen

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit einer

- **syndromalen und/oder familiär gehäuften Arrhythmieform oder**
- **kardialen Erregungsleitungsstörung (CCD/PCCD)**

sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten im Kindes- und Jugendalter mit

- **idiopathischem Kammerflimmern (IVF) oder**
- **unklarem, überlebtem plötzlichem Herztod (SCA)**

sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Darüber hinaus kann eine molekulargenetische Untersuchung bei erwachsenen Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose

- **idiopathisches Kammerflimmern (IVF),**
- **unklaren, überlebten plötzlichen Herztod (SCA) oder einer**
- **anderen Kammetachykardieform (IVT, scTDP, MEPPC)**

durchgeführt werden.

(Klasse-IIA-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose

- **familiäre Sinusknotenerkrankung oder**
- **familiärem idiopathischem Vorhofflimmern**

kann im Einzelfall durchgeführt werden.

(Klasse-IIB-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose „frühe Repolarisationsstörung“ (ERS) sollte derzeit nicht durchgeführt werden, wenn es sich lediglich um einen isolierten EKG-Befund und kein idiopathisches Kammerflimmern oder eine positive Familienanamnese diesbezüglich handelt.

(Klasse-III-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.2 Hereditäre Kardiomyopathieformen

Zwei Klassifikationen der Kardiomyopathien sind noch stets Grundlage der klinischen und genetischen Einteilung der Kardiomyopathien. Die AHA-Klassifikation von 2006 teilt dabei in Gruppen mit genetischer und erworbener Ursache ein [169]. Das 2008 European Society of Cardiology Positionspapier hatte zum Ziel, die bisherigen Defi-

Tab. 8 Andere Arrhythmieformen und Gene		
	Assoziierte Gene	Referenz
Idiopathisches Kammerflimmern (IVF)^{a,b} „sudden cardiac arrest“ (SCA)^{a,b}		
–	Paneluntersuchung von Arrhythmie- und Kardiomyopathiegengen	–
Biologisch verwandtes Familienmitglied bei unklarem, plötzlichem familiärem Herztod (SCD, SIDS, SU(N)DS)^a		
–	Paneluntersuchung von Arrhythmie- und Kardiomyopathiegengen	–
Idiopathische ventrikuläre Tachykardien (IVT)^{a,b}		
–	Paneluntersuchung von Arrhythmie- und Kardiomyopathiegengen	–
„Short coupled“ Torsade-de-Pointes-Tachykardien (scTDP)^b		
–	<i>RYR2, SCN5A</i>	[79, 109, 133, 144, 263]
Multifokale, ektope Purkinje-VES (MEPPC)^b		
–	<i>SCN5A</i>	[43, 68, 81, 151]
Frühe Repolarisationsstörung (ERS)^b		
–	Keine gesicherten Krankheitsgene (Ggf. Paneluntersuchung von Arrhythmie- und Kardiomyopathiegengen bei zusätzlichen Krankheitszeichen oder Symptomen)	[303]
Vorhofflimmern (ATFB) (idiopathisch oder familiär)^b		
–	<i>SCN5A, KCNQ1, MYL4, TTN</i>	[7, 143]
WPW-Syndrom mit LVH/HCM		
–	<i>PRKAG2</i> mitochondrial (Leigh-Syndrom)	[5]
Erregungsleitungsstörung (CCD/PCCD)^b		
–	<i>SCN5A, TRPM4, GJA5, SCN1B</i>	[97, 217]
Erregungsleitungsstörung (CCD/PCCD) (syndromale Formen)^b		
Verschiedene assoziierte, syndromale Erkrankungen/Gene	<i>LMNA, TNNT3K, DES, DMD, DMPK, EMD, LAMP2, ZNF9, GLA, PRKAG2, NKX2-5, GJC1, TBX5</i> mitochondrial (37 Gene)	[303]
Sinusknotenerkrankung^b		
–	<i>HCN4, KCNJ5, GNB2, KCNQ1, RYR2, SCN5A</i>	[217, 303]
Sinusknotenerkrankung (syndromale Formen)^b		
Verschiedene assoziierte, syndromale Erkrankungen/Gene	<i>LMNA, CACNA1D, EMD, GNB5, SGOL1</i>	[303]
<i>Erkrankung/Gen^a</i> : nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität bzw. zum Untersuchungsverfahren ^b Für die assoziierten Krankheitsgene liegt keine ClinGen-Evaluation zur Krankheitsevidenz vor. Potenziell relevante Gene laut Expertenmeinung sind fett markiert		

nitionen für den täglichen klinischen Gebrauch auf den neuesten Stand zu bringen, wozu es Patientengruppen nach morphologischen und funktionellen Phänotypen gebildet hat [72]. Grundsätzlich hat sich die Einteilung in phänotypische Kategorien im Alltag für die Entscheidungsprozesse in Diagnostik und Therapie bewährt [178].

Genetische Kardiomyopathien sind komplex, da es eine erhebliche Überschneidung der Phänotypen sowie der verursachenden Gene gibt [108]. Die Kardiomyopathien zeigen eine variable

Expressivität, einen unterschiedlichen Erkrankungsbeginn und eine reduzierte Penetranz.

Die genetische Basis der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) ist gut etabliert, da es sich weitgehend um eine Erkrankung handelt, die durch Varianten in Sarkomergenen verursacht wird [40]. Die genetischen Ursachen bei der familiären dilatativen Kardiomyopathie (DCM) sind ebenfalls akzeptiert, wobei hier eine größere Heterogenität besteht als bei anderen Kardiomyopathien [301]. Für die arrhythmio-

gene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), die viel seltener als die HCM oder DCM ist, werden zumeist Varianten in Genen, die für desmosomale Proteine kodieren, gefunden [87]. Die restriktive Kardiomyopathie (RCM) ist ebenfalls sehr selten und hat eine ähnliche genetische Basis wie die HCM. Im Gegensatz zu HCM, DCM, RCM und ARVC bleibt die Klassifikation der linksventrikulären Non-Compaction schwierig, da diese eine primäre Kardiomyopathie sein kann (z.B. familiäre Formen), aber auch ein morphologisch-anatomisches Merkmal (z.B. bei Athleten oder während einer Schwangerschaft) ohne Krankheitswert darstellen kann [107].

Die genetische Evaluierung mit genetischer Beratung und molekulargenetischer Testung ist inzwischen zum Standard in der Behandlung der Kardiomyopathien geworden. Der Genotyp kann inzwischen auch Therapieentscheidungen beeinflussen, z.B. im Rahmen der primärprophylaktischen ICD-Indikation. Mit der Entwicklung von neuen Wirkstoffen wie den kardialen Myosininhibitoren für die obstruktive HCM, Enzymersatztherapien bei den Speichererkrankungen oder siRNA-Therapien bzw. Proteininstabilisatoren bei der Amyloidose wird die Bedeutung des Genotyps für die Behandlung der Kardiomyopathien noch an Bedeutung gewinnen (s. ■ Tab. 9; [205]).

4.3.2.1 Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H[O]CM). Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine der häufigsten, genetisch bedingten Kardiomyopathieformen. Morphologisch werden verschiedene Ausprägungsformen der Myokardhypertrophie und ihrer hämodynamischen Folgen unterschieden (z.B. sigmoidales, septales, apikales Hypertrophiemuster, jeweils mit oder ohne Ausflusstraktobstruktion; H[O]CM). Die Nachweisrate von pathogenen Varianten in einem von 4 Core-Genen bzw. 11 selteneren Genen ist dabei je nach Hypertrophiemuster unterschiedlich hoch (zwischen 10% bei sigmoidaler HCM und 80% bei septal betonter HCM) [32, 110, 175, 195]. Die Bedeutung des genetischen Hintergrunds und modifizierender Umweltfaktoren sowie von Komorbiditäten wird zunehmend besser verstanden und könnte in Zukunft zur klinischen Anwen-

Tab. 9 Hereditäre Kardiomyopathieformen und Implikationen einer Gendiagnostik				
Erkrankung	Mutationsdetektionsrate (Sensitivität)	Implikation eines pathogenen Genbefundes		Referenz
		Diagnostisch	Therapeutisch/prognostisch	
Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H[O]CM)	40–60 %	+++	++/+	ClinGen MonDO: 0005045 [121]
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC, ACM)	40 %	+++	+++	ClinGen MonDO: 0016587 [124]
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	30–40 %	++	+++	ClinGen MonDO: 0005021 [130, 176]
Non-compaction-Kardiomyopathie (LVNC, NCCM)	10–50 %	+	+/-	–
Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	25–30 %	+	+/+	–

dung von polygenen Risiko-Scores (PRS) führen [57, 100, 271].

Die HCM im Kindesalter ist selten und hat 2 Gipfel der Erstmanifestation, einmal im Säuglingsalter und in der Pubertät. Im Erwachsenenalter ist die Diagnosestellung im Mittel um die 4. Lebensdekade, in vielen Fällen erfolgt die Erstdiagnose jedoch auch deutlich später [167, 255]. Die Diagnose erfolgt multimodal mittels Elektrokardiographie, Echokardiographie, MRT und invasiver hämodynamischer und ggf. bi-optischer Diagnostik [168]. Zur Sicherung einer mittventrikulären oder Ausflusstraktoabstraktion erfolgen sog. Provokationsmanöver (Valsalva, Handgrip, Ergometrie, Brockenbrough-Braunwald-Morrow-Zeichen). Oftmals ist der Gradient postprandial aufgrund Volumenverschiebungen ausgeprägter. Histologisch finden sich bei der klassischen (sarkomerischen) HCM ein sog. myofibrilläres Disarray und eine interstitielle Fibrose. Eine endomyokardiale Biopsie zur ätiologischen Abklärung einer unklaren Myokardhypertrophie (Phänokopie) kann u.U. sinnvoll sein (HCM im Kindesalter: Klasse IIa [Evidenzlevel C]; HCM mit [führender] Herzinsuffizienz: Klasse IIb [Evidenzlevel C]) [74].

Bei symptomatischen Patienten mit Obstruktion stehen Septumreduktionstherapien (Alkoholeseptumablation, Myektomie) [74] sowie in Zukunft eventuell in Zulassung befindliche pharmakologische

Möglichkeiten (Myosindeaktivatoren) zur Verfügung [62, 264]. Derzeit werden in Deutschland Betarezeptorenblocker und Calciumantagonisten zur medikamentösen Behandlung eingesetzt. Bei Nachweis von Vorhofflimmern sollte unabhängig vom CHA₂DS₂-VASC-Score eine orale Antikoagulation eingesetzt werden [74].

Das Risiko für den plötzlichen Herztod ist bei Vorliegen einer H(O)CM in der Regel im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen erhöht. Das Risiko sollte mittels eines verfügbaren und validierten Risikomodells für den einzelnen Patienten auch im Verlauf berechnet werden [74]. In den HCM-Leitlinien der ESC wurde ein Cut-off-freies Risikomodell mit 7 klinischen Variablen eingesetzt. Bei HCM/HOCM-Patienten mit einem 5-Jahres-Risiko für SCD <4% ist gemäß den ESC-Leitlinien eine primärprophylaktische ICD-Implantation generell nicht indiziert. Bei Patienten mit einem Risiko von 4–6% kann, bei einem 5-Jahres-Risiko ≥6% sollte eine ICD-Implantation erwogen werden [200]. Alternativ gibt es auch durch die AHA entsprechende Empfehlungen und einen Risikokalkulator [86]. Die Anwendung der Risikokalkulatoren können die ärztliche Entscheidung und den individuellen Wunsch eines Patienten in Bezug auf einen primärprophylaktischen ICD-Schutz nur unterstützen („shared decision making“).

Einschränkend ist zu beachten, dass diese Risiko-Scores nicht validiert sind für z.B. pädiatrische oder syndromale HCM-Patienten [25, 170, 198, 199], bei Zustand nach Septumreduktionstherapie, zum Teil bei apikalen HCM-Formen [237] oder bei Phänokopien [74]. Es gibt im pädiatrischen Bereich 2 neue validierte Risikomodelle für HCM [198], von denen eines aufgrund der Größe der Kohorte und der Methodik den bisherigen Empfehlungen überlegen ist [187]. Das „HCM Risk-Kids model“ ist zudem online verfügbar (www.hcmriskkids.org). Neuere Risikoparameter, wie z.B. die MRT-basierte Quantifizierung von LGE am Myokard (z.B. >15%) [51, 67, 135], bestimmte, genetische Subtypen/Varianten oder ein polygener Risiko-Score (PRS) sind aktuell in der klinischen Evaluation und könnten in Zukunft in standardisierte Risikomodelle eingeschlossen werden.

Die genetische Untersuchung bei Patienten mit isolierter oder syndromaler Form einer HCM wird in aktuellen Empfehlungen als Klasse-1-Empfehlung formuliert, insbesondere wenn hieraus unmittelbare therapeutische und/oder Konsequenzen im Kaskadenscreening resultieren [74]. Diese Empfehlung ist unabhängig von einer positiven Familienanamnese, da insbesondere bei den rezessiven Erbgängen, bei Mosaiken oder Neumutationen die Familienanamnese nicht immer zielführend ist. Da für den Betroffenen therapeutische Konsequenzen in einer Reihe von Syndromen vorliegen, sollte auch bei minderjährigen Patienten mit syndromalen Hypertrophieformen eine genetische Abklärung diskutiert werden.

Abzugrenzen hiervon sind allerdings Patienten mit dem Verdacht einer sekundären Hypertrophie, z.B. aufgrund einer langjährigen unkontrollierten Hypertonie. Aufgrund der altersabhängigen Penetranz und der Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung und damit Risikostratifizierung von Verwandten in HCM-Familien (Heterozygotentestung) wird eine konsekutive Genotypisierung von Verwandten 1. Grades empfohlen, sofern beim Propositus eine (wahrscheinlich) pathogene Variante identifiziert worden ist [74]. Dies ist auch gesundheitsökonomisch sinnvoll, da wiederholte Verlaufskontrollen von negativ getesteten Verwandten entfallen können [74].

Tab. 10 Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H[O]CM) und Gene			
Isolierte (kardiale) Formen ClinGen MonDO: 00005045			
<i>H(O)CM-Gene</i>	<i>Core-Gene^b</i> (Sensitivität > 1 %)	<i>Seltene Gene</i>	<i>Referenz</i>
	MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2	ACTC1, ALPK3, CSRP3, JPH2, MYL2, MYL3, TNNC1, TPM1	OMIM 192600 [121, 294]
		ACTN2, FHOD3 ^a , KLHL24 ^a , PLN	[293]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
<i>HCM/LVH bei</i>	<i>Gene</i>	<i>Klinische Merkmale</i>	<i>Erbmodus</i>
Amyloidose (mtTTR)	TTR	Perikarderguss, hohes NT-proBNP, Karpaltunnelsyndrom, Polyneuropathie, verdickte AV-Klappen und intraatriales Septum, AVB, relative Niedervoltage, höheres Lebensalter bei wtATTR	AD
Andersen-Fabry-Syndrom	GLA	Niereninsuffizienz, Proteinurie, Polyneuropathie-bedingte Schmerzen	X
Costello-Syndrom	HRAS	Intelligenzminderung, Kleinwuchs, faziale Dysmorphie, Tumoren	AD
Endokardiale Fibroelastosen	BMP5, BMP7, TAZ	Neuropathie, Haut, Augen, Nieren, GI-Trakt	AR, AD, X
Friedreich-Ataxie	FXN	Neuropathie	AR
Hämochromatose	HFE, HFE2, HAMP, SLC40A1, TFR2	Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Augenbeteiligung, Haut	AR
Kardiofaziokutan Syndrom (CFC)	BRAF, KRAS, MAP2K1, MAPK2	Gedeihstörung, Retardierung, angeborene Herzfehler, Haut	AD
Laing-Syndrom	MYH7	Distale Myopathie	AD
M. Danon	LAMP2	Myopathie	X
M. Gaucher	GBA	Hepatosplenomegalie, Neuropathie, Myopathie	AR
M. Pompe	GAA	Myopathie	AR
Mitochondriale Syndrome (z. B. MELAS, MERFF, Leigh-Syndrom)	Mitochondriale DNA oder nukleär kodierte mitochondriale Proteine	Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, Schlaganfall-ähnliche Episoden, Infektanfälligkeit, Laktatazidose	Matrilineal
Mukopolysaccharidosen Typ I und II	IDS, IDUA	Myopathie, Neuropathie, Lunge, Hepatosplenomegalie, charakteristische Gesichtszüge, Seh- und Hörstörungen	AR
Myofibrilläre Myopathie	BAG3, DES, FLNC, CRYAB, FHL1, MYPN, DNAJB6, LDB3	Myopathie (skapulooperoneale, Gliedergürtel- und distal betonte Verteilungsmuster), Arrhythmie	AD, selten AR
Noonan-Syndrom	PTPN11	Faziale Dysmorphie (hohe breite Stirn, Hypertelorismus, Lidkrampf, abfallende Lidspalten, tief angesetzte, dicke, nach hinten gedrehte Ohren, tiefes Philtrum, Mikrogathie), lockiges Haar, kurzer Hals, Pterygium colli, Pulmonalklappenstenose (50–60%), VSD, ASD Variante: NS + Lentiginos	AD
PRKAG2-Kardiomyopathie	PRKAG2	Präexzitation, WPW-Syndrom	AD
RASopathien (s. auch Noonan- und Costello-Syndrom)	KRAS, LZTR1, RRAS2, BRAF, MRAS, CBL, HRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PPP1CB, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1, SLC25A5, NF1, PTPN11, RASA2	Angeborene Herzfehler, Skelettanomalien, faziale Dysmorphien, neurokognitive Einschränkungen, Tumoreingung	AD, Mosaik
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Gen^a: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^b: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p>			

Syndromale HCM-Formen (z.B. bei Speichererkrankungen, Mitochondriopathien, neuromuskulären und infiltrativen Kardiomyopathien) sind ebenfalls meist genetisch bedingt und werden im anglo-amerikanischen Sprachraum als „LV hypertrophy in the context of a multisystem disorder“ bezeichnet. Teilweise sind die Nomenklatur und Nosologie bei den sehr seltenen Syndromen inkonsistent, und die möglichen Symptomausprägungen sind sehr variabel. Insgesamt haben syndromale Phänotypen oft eine schlechtere Prognose und erfordern ein besonderes Management in spezialisierten Zentren für seltene Erkrankungen. Einen Überblick bietet hier das Orpha.net.

In der Differenzialdiagnostik kann ein spezifischer Genbefund u. U. auch unmittelbare, therapeutische Konsequenzen haben, z.B. eine Enzyersatztherapie bei M. Fabry oder TTR-Stabilisatoren bei mtTTR-Amyloidose [177, 216]. Während bei der Enzyersatztherapie des M. Fabry bisher keine Evidenz für eine Prognoseverbesserung gesichert ist, konnte dieses hingegen für den Protein stabilisator Tafamidis in einer randomisierten Studie belegt werden und wurde für die NYHA-Stadien I und II mit einer Klasse-IB-Indikation in den ESC-Leitlinien aufgenommen (s. [Tab. 10](#); [177]).

Empfehlungen HCM/HOCM

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose HCM/HOCM oder einer syndromalen HCM-Form (inklusive metabolischer Ursachen und Speichererkrankungen/infiltrativer Erkrankungen) sollte durchgeführt werden. Hierdurch wird insbesondere ein prädiktives genetisches Kaskadenscreening bei Familienangehörigen ermöglicht. Bei syndromalen Formen gibt es u. U. spezifische therapeutische Konsequenzen. Bei Kindern sind eine sorgfältige Abwägung und fachgebundene oder fachübergreifende, humangenetische Beratung sowie eine psychosoziale Mitbegleitung zu empfehlen. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.2.2 Arrhythmogene (rechtsventrikuläre) Kardiomyopathie (ARVC/ACM).

Die arrhythmogene Kardiomyopathie (ACM) ist eine Erkrankung des Herzmuskels, bei der es zum Ersatz von Myokard durch Binde- und Fettgewebe kommen kann. Infolgedessen kann es zu einer fortschreitenden globalen

bzw. regionalen ventrikulären Dysfunktion und einer hohen Belastung durch ventrikuläre Arrhythmien kommen. Strukturelle und funktionelle Veränderungen können vorrangig den rechten Ventrikel betreffen (klassische Form: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie [ARVC]), aber auch primär den linken Ventrikel (arrhythmogene linksventrikuläre Kardiomyopathie [ALVC]) oder sich als biventrikuläre Form (ARVC mit linksventrikulärer Beteiligung) manifestieren [73, 277].

Hauptursache der Erkrankung sind pathogene bzw. wahrscheinlich pathogene genetische Varianten in desmosomalen Proteinen. Desmosomen befinden sich in den Glanzstreifen und sind Teil der kardialen Zell-Zell-Verbindungsstrukturen, die hauptsächlich für die mechanische Stabilisierung verantwortlich sind. Über Verbindungen zu den Intermediärfilamenten und dem engen Kontakt zu weiteren Zellkontaktstrukturen werden auch Signale zwischen und innerhalb der Zellen ausgetauscht, aber auch zur extrazellulären Matrix vermittelt.

Die Diagnose zielt primär auf die klassische rechtsventrikuläre Form und stützt sich auf die Summe von verschiedenen Haupt- und Nebenkriterien, den sog. 2010 Task Force Kriterien [166]. Der Nachweis ursächlicher genetischer Varianten wird als ein Hauptkriterium definiert neben typischen EKG-Veränderungen, Arrhythmien sowie strukturellen und funktionellen ventrikulären Veränderungen in der Bildgebung. Unter Einbeziehung linksventrikulärer und biventrikulärer Formen sowie neuerer Bildgebungstechniken werden gerade die sog. „Padua-Kriterien“ validiert [59].

Die Behandlungsstrategien konzentrieren sich primär auf die Linderung der Symptome, Verbesserung der Lebensqualität, die Verlangsamung des Krankheitsverlaufs und die Vorbeugung von Herzrhythmusstörungen und des plötzlichen Herztods. Darüber hinaus wird die Vermeidung von Leistungssport sowie moderatem und ambitioniertem Freizeitsport empfohlen [105], da es ein wichtiger Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung ist.

Das durchschnittliche Risiko für Patienten mit ACM für ventrikuläre Arrhythmien

oder den plötzlichen Herztod beträgt 10 % pro Jahr [33]. Die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) ist der einzige nachweisliche Schutz, sollte aber gerade bei den häufig jungen, aktiven Patienten individuell und entsprechend der aktuellen Leitlinie abgewogen werden [277]. Ein Risikorechner für schwerwiegende, kardiale Ereignisse wurde kürzlich entwickelt und validiert (www.arvcrisk.com) [42].

Die ACM wird vorrangig autosomal-dominant vererbt. Inkomplette Penetranz und variable klinische Expression sind häufig. In ungefähr 15–20 % der Fälle wird von einer digenischen oder auch compound-heterozygoten Vererbung ausgegangen. Seltene syndromale Formen, wie z.B. die Naxos-Erkrankung und das Carvajal-Syndrom, werden autosomal-rezessiv vererbt [222].

Die Bedeutung der Durchführung einer genetischen Diagnostik bei ACM ist unumstritten und wird in internationalen Leitlinien daher empfohlen [3, 106, 192, 277]. Eine genetische Diagnostik kann in ca. 50 % der Patienten mit ACM eine oder mehrere pathogene bzw. wahrscheinlich pathogene Varianten hauptsächlich in desmosomalen Genen identifizieren. Der Nachweis einer solchen Variante stellt ein Hauptkriterium der Diagnose im Sinne der Task Force-Kriterien dar. Andere diagnostische Verfahren (z.B. Bildgebung oder Histopathologie) sind oft nicht sensitiv genug für eine frühzeitige Diagnose bei einer sich im Laufe des Lebens ausprägenden Erkrankung. Der Nachweis einer entsprechenden genetischen Variante ist v. a. auch für weitere Familienuntersuchungen und die Erkennung einer Anlageträgerschaft wichtig [94, 226].

Genetische Varianten in desmosomalen Genen (*PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*) sind häufig, wobei in 20–45 % der ACM-Fälle eine Plakophilin 2 (*PKP2*)-Mutation gefunden werden kann, insbesondere bei der rechtsventrikulären Form (ARVC). Der überwiegende Teil sind Varianten, in deren Konsequenz es zum Funktionsverlust bzw. einer Haploinsuffizienz kommt [294]. Plakoglobulin (*JUP*)-Varianten sind sehr selten, außer bei der Naxos-Erkrankung.

Desmoplakin (*DSP*)- und Desmin (*DES*)-Varianten sieht man häufig bei linksventrikulären Formen (ALVC) [30]. Mutationen im

Tab. 11 Arrhythmogene (rechtsventrikuläre) Kardiomyopathie (ARVC/ACM) und Gene			
Isolierte (kardiale) Formen ClinGen MonDO: 0007152			
	Core-Gene (Sensitivität > 1 %)	Seltene Gene	Referenz
ARVC/ACM	DSC2, DSG2, DSP, PKP2	DES, JUP, PLN, TMEM43	OMIM 107970 [124]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
ARVC bei	Gene	Klinische Merkmale	Erbmodus, Referenz
Naxos-Erkrankung	JUP	Wollhaare, Palmoplantarkeratose	AR OMIM 601214 [124]

Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben

Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben

Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in **Tab. 24**

Gen^a: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität

Gen^b: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität

DSP sind auch in Zusammenhang mit einer entzündlichen Manifestation, einer akuten Myokarditis besonders häufig beschrieben [261]. DSG2- und DSC2-Genvarianten sind auch für ALVC beschrieben, allerdings in weniger Fällen. Mutationen in nicht-desmosomalen Genen (TMEM43, PLN, DES) kommen seltener vor und manifestieren sich eher als biventrikuläre Formen. Insbesondere Varianten im TMEM43 (p.Ser358Leu) und PLN (p.Arg14del) kommen in Founder-Populationen häufiger vor, sind aber außerhalb seltener zu finden [103, 281, 285].

Weitere, potenzielle Krankheitsgene mit limitierter Aussagekraft sind entweder sehr selten und/oder mit bislang nicht hinreichender Kausalität in der Literatur beschrieben bzw. resultieren aus einer phänotypischen Überlappung mit anderen Kardiomyopathieformen (z. B. DCM, HCM). Allerdings gibt es Empfehlungen insbesondere für trunkierende Varianten in Genen wie FLNC, DSP, LMNA, DES und PLN, für die bei eingeschränkter systolischer LV-Funktion ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod besteht und entsprechend eine präventive ICD-Implantation in Betracht gezogen werden sollte (siehe **Tab. 11**; [277]). Liegt ein biallelischer oder digener Befund vor,

ist der klinische Verlauf der ACM/ARVC insgesamt schlechter.

Empfehlung ARVC/ACM

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer ARVC/ACM oder einer syndromalen Form ist indiziert und sollte aus diagnostischer Sicht durchgeführt werden. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.2.3 Dilatative Kardiomyopathie (DCM). Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Kardiomyopathieform mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 1:250. Sie ist charakterisiert durch eine systolische Dysfunktion und/oder eine links- bzw. biventrikuläre Dilatation [179, 214, 243]. Durch eine frühzeitige Diagnose und Familienanalyse wurde inzwischen ein DCM-Spektrum identifiziert, welches die natürliche Entwicklung und klinische Manifestation der Erkrankung von der genetischen Anlageträgerschaft (ohne Phänotypzeichen), der isolierten LV-Dilatation ohne Hypokinesie über arrhythmische und hypokontraktile, nichtdilatative („hypokinetic non-dilated cardiomyopathy“ [HNDCM]) Stadien bis zur Vollaussprägung (Dilatation, Hypokinesie und Herzinsuffizienz) widerspiegelt [214]. Besonders in der arrhythmogenen

Phase der Erkrankung kann u. U. eine Abgrenzung zu hereditären Arrhythmie- oder Kardiomyopathieformen schwierig sein.

Obgleich viele exogene Faktoren und Noxen ätiologisch zu einer LV-Vergrößerung und -Dysfunktion führen können, ist eine monogene Ursache in ca. 20–35 % zu erwarten. Bei familiären Fällen (ca. 30 % aller DCM-Fälle) kann in bis zu ca. 50 % eine (wahrscheinlich) pathogene Variante in einem DCM-Gen-Panel identifiziert werden [99].

Von einer familiären DCM wird gesprochen, wenn mindestens 2 erst- oder zweitgradige Angehörige betroffen sind (= DCM/HNDCM oder plötzlichen Herztod < 50 Jahre) [179, 214, 243, 246]. Die Penetranz der familiären DCM ist altersabhängig und erreicht bei den monogenen Formen im fortgeschrittenen Erwachsenenalter > 90 %. Bestimmte phänotypische Merkmale („red flags“) erlauben mitunter den Rückschluss auf betroffene Gene und/oder sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (z. B. Erregungsleitungsstörungen im Oberflächen-EKG) [77, 140, 243, 260, 276]. Der Nachweis von pathogenen Varianten erleichtert die Abgrenzung zu anderen Ätiologien der DCM (z. B. inflammatorische DCM) und kann indirekt therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen.

Durch die Genotypisierung bei einer (familiären) DCM ergeben sich neben diagnostischen und differenzialdiagnostischen Aspekten wichtige Informationen zur individuellen Risikostratifizierung und zu der Behandlung von Familienangehörigen. So gilt die klinisch prädiktive Bedeutung von LMNA- und RBM20-Varianten bei der Arrhythmogenese als gesichert [88, 140, 179, 311]. Dies beinhaltet ein deutlich erhöhtes Risiko für supraventrikuläre Rhythmusstörungen (AV-Blockierungen bzw. Vorhofflimmern bei LMNA-Varianten) und ventrikulären Tachykardien. Bei Detektion einer solchen (wahrscheinlich) pathogenen Variante zusammen mit klinischen Merkmalen (z. B. männliches Geschlecht, nsVT, reduzierte LVEF, LGE) kann frühzeitig eine Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation gestellt werden [282]. Varianten in PLN, SCN5A und FLNC sind ebenfalls gehäuft mit plötzlichem Herztod assoziiert worden [69, 88, 140, 241], jedoch ist hier die Datenlage insgesamt geringer, sodass im

Tab. 12 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und Gene			
Isolierte (kardiale) Formen ClinGen MonDO: 0005021			
	<i>Core-Gene</i> (Sensitivität > 1 %)	<i>Seltene Gene</i>	<i>Referenz</i>
DCM	ACTC1, ACTN2, BAG3, DES, DSP, FLNC, JPH2, LMNA, MYH7, NEXN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL	PLN, mtDNA ^a	OMIM 115200 [99, 130, 176]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
DCM bei	Gene	Klinische Merkmale	Erbmodus
Barth-Syndrom	TAZ ^b	LVNC/NCCM, Myopathie, Neutropenie, verzögertes Wachstum, Organoazidurie (3-Methylglutakonzidurie), Cardiolipin-Defizienz	X
Carvajal-Syndrom	DSP	Wollhaare, Palmoplantarkeratose	AR
Laminopathie, Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie	LMNA	Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung, Heart-Hand-Syndrome, Hutchinson-Gilford-Progerie, Malouli-Syndrom, partielle Lipodystrophie, mandibuloakrale Dysplasie etc.	AD
Muskeldystrophie Typ Duchenne	DMD	CK-Erhöhung, Muskelbiopsie mit dystrophischen Veränderungen, progredienter Muskelschwund und Myopathie	X
Myofibrilläre Myopathien	BAG3, DES, DMPK, FKRP, FLNC, CRYAB ^b , FHL1 ^b , MYPN ^b , DNAJB6 ^b , LDB3 ^b	Myofibrilläre Strukturveränderungen mit abnormen intrazellulären Aggregaten des intermediären Filaments, Desmin und anderer Proteine. Langsam progrediente Muskelschwäche, periphere Neuropathie. Nachweis abnormer intrazellulärer Proteineinschlüsse in der Muskelbiopsie	AD, selten X
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Gen^a: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^b: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p>			

Einzelfall und unter Berücksichtigung von klinischen Risikofaktoren (s. zuvor) und der individuellen Familienanamnese entschieden werden sollte. Es können hierbei zur Risikostratifizierung auch multiparametrische Modelle, wie z.B. der DCM-SVA risk score (<https://www.ikard.pl/SVA/>), hinzugezogen werden [139].

Bei Familienangehörigen mit einem Nachweis der familiären, pathogenen Variante des Indexfalles sollte eine frühzeiti-

ge Herzinsuffizienztherapie auch bei nur leichtgradig eingeschränkter LV-EF erfolgen (ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz) [177, 216]. Bei bestimmten Konstellationen (s. zuvor) kann sogar u.U. eine primärprophylaktische ICD-Implantation erfolgen (z.B. männliche Träger einer LMNA-nonsense-Variante) [282]. Neben dem Genotyp-instruierten Risikomanagement gibt es zahlreiche Phase-1- bis -3-Studien, welche eine spezifische Arzneimittelprü-

fung bei bestimmten genetischen DCM-Unterformen (z.B. TTN [Phase 2], MYH7 [Phase 2] und LMNA [Phase 3]) durchführen. Somit könnten sich in naher Zukunft weitere therapeutische Implikationen bei Nachweis eines genetischen Untertyps ergeben.

Zusammenfassend wird daher eine Genotypisierung bei allen familiären DCM/HNDCM-Patienten empfohlen (ESC-Leitlinie zur Herzinsuffizienz) [177], um zudem eventuell betroffene Familienmitglieder frühzeitig zu identifizieren und in ein therapeutisches Management zu überführen. Weiterhin ist bei negativem Variantenachweis bei Angehörigen ein repetitives klinisches Screening nicht weiter erforderlich, was gesundheitsökonomische und logistische Vorteile bietet.

Ferner gibt es klinische Konstellationen, in denen eine genetische Prädisposition für eine Kardiomyopathie mit extrinsischen oder umweltbedingten Faktoren interagiert, was z.B. zu einer schweren Verlaufsform führen kann. Beispiele für solche polygenen Erkrankungen sind u.a. die Peripartum-Kardiomyopathie, Myokarditis, alkoholische oder Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathien. Insbesondere Varianten im TTN-Gen, aber auch in anderen Sarkomer-Genen sind bei den polygenen Herzerkrankungen beschrieben worden [24, 155, 171, 295, 296].

Entsprechend kann eine genetische Diagnostik für Kardiomyopathie-Gene, insbesondere bei unklarer Ätiologie, im Einzelfall erwogen und durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Mutationen in den Genen DSP, DES, PLN, LMNA, RBM20 und FLNC kann die Genotypisierung prognostisch bzw. therapeutisch relevant sein (s. **Tab. 12**).

Empfehlung DCM/HNDCM

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer DCM (bzw. HNDCM) mit einer familiären oder syndromalen Form ist indiziert und sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer DCM (bzw. HNDCM) und atrialer/ventrikulärer Erregungsleitungsstörung ist indiziert und sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

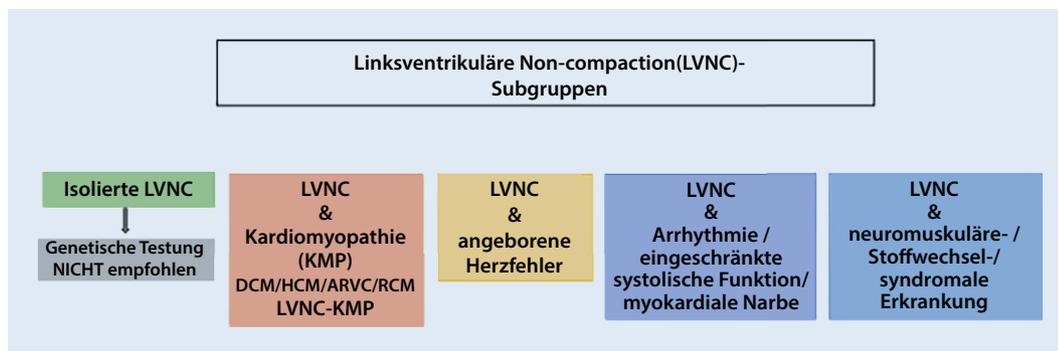


Abb. 5 ◀ Linksventrikuläre Non-compaction (LVNC)-Subgruppen

Bei allen weiteren Patienten mit einer sporadischen Form einer DCM/HNDCM ohne sekundäre Ursache ist eine Genotypisierung sinnvoll und kann durchgeführt werden. **(Klasse-IIa-Indikation, Evidenzstufe C)**

4.3.2.4 Linksventrikuläre Non-Compaction (LVNC/NCCM). Die linksventrikuläre Non-Compaction (LVNC/NCCM) ist eine morphologische Anomalie der Wand des linken Ventrikels und durch das Missverhältnis einer dünnen kompakten Schicht und einer dicken nichtkompakten Schicht des Myokards gekennzeichnet. Es finden sich viele, prominente Trabekel mit intertrabekulären Recessus, die in Verbindung mit dem LV-Cavum stehen. Die Diagnose der LVNC/NCCM wird unabhängig von einer LV-Funktionseinschränkung oder anderen kardialen Krankheitsmanifestationen gestellt [55, 126]. Im klinischen Alltag werden verschiedene, bildgebende Methoden und auch Referenzwerte für die Diagnose LVNC/NCCM verwendet, da einheitliche Konsensuskriterien fehlen. Die LVNC/NCCM ist ein klar erkennbarer, jedoch nicht unmittelbar pathologischer Phänotyp [11, 202]. Aufgrund der Datenlage gilt die LVNC derzeit nicht (mehr) als Kardiomyopathie, sondern als Phänotyp [106, 107]. In ClinGen ist LVNC derzeit nicht als eigene Krankheitsentität aufgeführt.

Unter isolierter LVNC wird die morphologische Anomalie verstanden, die nicht-familiär auftritt und mit einer normalen LV-Funktion und LV-Größe einhergeht. Eine nichtsyndromale LVNC/NCCM ist hingegen mit einer Kardiomyopathie (HCM, DCM) oder einem Herzfehler assoziiert.

Die erworbene LVNC/NCCM ist unter anderem die in der Schwangerschaft auftretende De-novo-LV-Trabekularisierung [83]. Auch bei Hochleistungsathleten wurden

gehäuft die formellen Kriterien für LVNC/NCCM gefunden [82]. Zudem sind ethnische Besonderheiten zu beachten (z. B. häufigeres Vorkommen bei gesunden Afrikanern), die nahelegen, dass LVNC/NCCM auch eine anatomische und sogar potenziell reversible Normvariante des LV darstellen kann [147].

Die genetischen Ursachen der LVNC/NCCM sind heterogen und können im Falle von hoch-penetranten genetischen Varianten einem mendelschen Erbgang, der zumeist autosomal-dominant ist, folgen [146]. Speziell bei Kindern finden sich auch autosomal-rezessive, X-chromosomale und auch mitochondriale (matrilineale) Erbgänge.

Von 189 Genen, die im Zusammenhang mit LVNC/NCCM publiziert worden sind, wurden 11 (6%) als „definitiv“ und 21 (11%) als „moderat“ [235] in ihrer Krankheitsevidenz eingestuft (insgesamt $n=32$). Die meisten Gene (140 oder 74%) hatten eine allenfalls begrenzte Evidenz („limited“) als Ursache für eine LVNC/NCCM. Etwa ein Drittel der Gene hat eine Sarkomer-Funktion; >50% der Gene (18 von 32) sind mit einer syndromalen LVNC-/NCCM-Form, d. h. mit einem zusätzlichen, extrakardialen Phänotyp assoziiert. Es wird aufgrund der biologischen Funktion einiger Gene angenommen, dass die LVNC eine Entwicklungsstörung des Myokards sein kann.

Der klinische Verlauf und die Prognose hängen von der assoziierten kardialen oder extrakardialen Erkrankung ab. Die Symptome Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und systemische Embolien bestimmen die Therapie und Prognose [203, 254, 283]. Eine reduzierte LV-Funktion wurde in vielen Studien als die Variable identifiziert, die bei Erwachsenen und Kindern

am stärksten mit dem Auftreten von MACE assoziiert war [23, 47, 244, 279].

Eine DCM oder HCM kann mit LVNC/NCCM assoziiert sein und zu einem klinischen Mischbild aus 2 Kardiomyopathien führen [19, 107, 126, 202]. Die extrakardialen Formen beinhalten Muskeldystrophien, mitochondriale und metabolische Erkrankungen. LVNC/NCCM wird bei genetischen Syndromen (Aneuploidien, Mikrodeletionen, chromosomale Aberrationen und monogene Syndrome) beschrieben [19]. Die genetische Diagnostik bei Patienten mit Kardiomyopathie, die zusätzlich einen LVNC/NCCM-Phänotyp aufweisen, richtet sich nach den Empfehlungen für die jeweilige Kardiomyopathie [106, 107]. Es sollte hierbei das für die jeweilige Kardiomyopathie (DCM, HCM) empfohlene Genpanel verwendet werden, wobei die Sensitivität dann von der zugrunde liegenden Kardiomyopathieform abhängt.

Die **Abb. 5** zeigt die verschiedenen Formen der LVNC/NCCM (s. **Tab. 13**) (in Anlehnung an [145]).

Empfehlungen LVNC/NCCM

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer LVNC/NCCM bei zusätzlichem Vorliegen einer DCM oder HCM oder mit der (Verdachts-)Diagnose einer syndromalen Form ist indiziert und sollte durchgeführt werden. **(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)**

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose LVNC/NCCM kann aufgrund der Familienanamnese und klinischen Befunde des Patienten im Einzelfall erwogen und durchgeführt werden. **(Klasse-IIb-Indikation, Evidenzstufe C)**

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose ei-

Tab. 13 Linksventrikuläre Non-Compaction (LVNC) und Gene			
	Gene		Referenz
Nichtsyndromale Formen			
LVNC/ NCCM	ACTC1 ^a , DES ^a , DSP ^a , MIB1 ^a , MYBPC3 ^a , MYH7 ^a , NONO ^c , RYR2 ^a , TAZ ^c , TPM1 ^a , TTN ^a		OMIM 604169 [235]
LVNC/ NCCM	Gene mit Abbruchvarianten + Allelfrequenz LVNC/NCCM > Kontrollen: ACTN2 ^b , MYBPC3, MYH7 ^b , PRDM16 ^b , RBM20, TTN Gene mit nichtsynonymen Varianten + Allelfrequenz LVNC/NCCM > Kontrollen: MYH7, ACTC1, TNNT2, TPM1, MYBPC3, HCN4 (transmembran), RBM20 (hotspot) Gene mit segmentaler Aneuploidie (CNVs) + Allelfrequenz LVNC/ NCCM > Kontrollen: RYR2 (Exon 2 und 3)		OMIM 604169 [176]
LVNC/ NCCM mit DCM- Phänotyp	Siehe ClinGen-Genliste „DCM“		OMIM 115200 ClinGen MonDO: 0005021
LVNC/ NCCM mit HCM- Phänotyp	Siehe ClinGen-Genliste „HCM“		OMIM 192600 ClinGen MonDO: 0005045
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)			
LVNC bei	Gene	Klinische Merkmale	Erbmodus
Barth- Syndrom	TAZ ^d	Myopathie, Neutropenie, verzögertes Wachstum, Organazidurie (3-Methylglutakonzidurie), Cardioplin-Defizienz	X
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1 % ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Eine ClinGen-Kuration der Gene für LVNC/NCCM erfolgte bislang nicht. Referenz [235] verwendete jedoch ClinGen-Kriterien bei der Genklassifikation</p> <p>Gen^a: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^b: LVNC-spezifisch, nicht bei DCM/HCM</p> <p>Gen^c: syndromal, X-chromosomal</p>			

ner isolierten LVNC/NCCM (d.h. nichtfamiliär und ohne zusätzliche Kardiomyopathie/ Herzfehler) wird derzeit nicht empfohlen. (Klasse-III-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.2.5 Restriktive Kardiomyopathie (RCM). Die restriktive Kardiomyopathie (RCM) ist eine seltene Kardiomyopathie, die durch eine gestörte linksventrikuläre Relaxation und Füllung und somit ein vermindertes diastolisches Volumen und eine reduzierte Auswurfraction bei normaler LV-Wanddicke definiert ist. RCM kann sowohl genetische als auch nichtgenetische Ursachen haben. Sowohl eine vermehrte Myokardinfiltation und Spei-

cherung von Stoffwechselprodukten (z.B. bei der Amyloidose, M. Fabry oder der Hämochromatose) oder eine vermehrte Fibrosierung (z.B. endokardiale Fibroelastose, Sklerodermie, Bestrahlungsfolge, Karzinoidsyndrom, medikamentös: z.B. Anthracycline, Serotonin, Methysergid, Ergotamin) können eine RCM verursachen. Zu den nichtinfiltrativen Ursachen gehören myofibrilläre Erkrankungen, aber auch isolierte Formen, die das Sarkomer und Zytoskelett betreffen. Bei der isolierten kardialen Form gibt es phänotypische Überschneidungen mit der HCM und DCM. Kinder präsentieren sich häufig mit einer schweren Herzinsuffizienz und haben ei-

ne schlechte Prognose, die oft in einer Herztransplantation endet [211, 212].

Aufgrund vieler verschiedener Ätiologien sind neben den nichtgenetischen Formen unterschiedliche Erbgänge der RCM möglich. Der Anteil familiärer, isolierter Formen wird je nach Studie zwischen 10 und 60 % geschätzt und hauptsächlich autosomal-dominant oder X-chromosomal vererbt. Hervorzuheben ist ein hoher Anteil an De-novo-Varianten im Kindesalter. Entsprechende Gene überlappen mit denen der HCM und DCM, wobei relativ häufig Mutationen im MYH7-, FLNC-, MYBPC3-, TNNT3-, TNNT2-, ACTC1- oder TTN-Gen gefunden wurden (siehe Tab. 14; [36, 38, 80, 106, 189]). Entsprechend kann bei familiärer Erkrankung eine genetische Diagnostik sinnvoll sein, aber auch bei isolierter, sporadischer Form erwogen werden.

Myofibrilläre Myopathien manifestieren sich nicht selten in Form einer RCM. Auf weitere, sehr seltene systemische Speichererkrankungen im Kindes- oder jungem Erwachsenenalter, die häufig autosomal-rezessiv oder mitochondrial vererbt werden, soll hier im Detail nicht eingegangen werden.

Relevante Differenzialdiagnosen im Erwachsenenalter betreffen die ATTR-Amyloidose; eine genetische Diagnostik ist hier im Verdachtsfall besonders wichtig, da eine gezielte Therapie für diese Erkrankung zur Verfügung steht [284].

Empfehlungen RCM

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer RCM und familiärer Erkrankung oder einer syndromalen Form ist indiziert und sollte durchgeführt werden. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer sporadischen RCM kann nach Ausschluss sekundärer Ursachen im Einzelfall durchgeführt werden. (Klasse-II-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.3 Hereditäre thorakale Aortenerkrankungen (HTAD)

Unter hereditären thorakalen Aortenerkrankungen (englisch: „heritable thoracic aortic disease“ [HTAD]; auch: genetische Aortopathien) werden entweder isolierte

Tab. 14 Restriktive Kardiomyopathie (RCM) und Gene [188]		
Isolierte (kardiale) Formen ^a		
Isolierte RCM	<i>ACTC^a, DES^a, FLNC^a, MYBPC3^a, MYH7, TNNT3^a, TNNT2^a, TTN^a</i>	OMIM 115210 [36, 38, 56, 102, 106, 138, 209, 223]
Syndromale Formen (mit extrakardialer Manifestation)		
ATTR-Amyloidose	<i>TTR</i>	OMIM 105210 [49, 284] ClinGen MonDO:0017132
Myofibrilläre Myopathie	<i>BAG3, CRYAB^a, DES, FHL1^a, FLNC, MYPN^a</i>	OMIM 601419 ClinGen MonDO: 0018943 [37, 224]
Gen ^a : Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität Eine ClinGen-Kuration der Gene für isolierte RCM erfolgte bislang nicht		

(nichtsyndromale) oder syndromale Erkrankungen der Aorta, typischerweise mit aneurysmatischer Erweiterung, zusammengefasst. Die erblichen Aortenerkrankungen sind meist genetisch heterogen, d.h. es sind multiple ursächliche Gene bekannt.

Die häufigsten syndromalen HTAD-Formen sind das Marfan-Syndrom (MFS), das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) und das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS). Unter isolierter, nichtsyndromaler HTAD wird auch das (familiäre) thorakale Aortenaneurysma mit/ohne Aortendissektion verstanden. Eine definitive Diagnose sollte in Expertenzentren, wie sie in Deutschland in Form von ASV-Ambulanzen zur Verfügung stehen, erfolgen [290].

Die Inzidenz thorakaler Aortenaneurysmen liegt bei 5,3 auf 100.000 Individuen pro Jahr und die Prävalenz bei 0,16% in der Bevölkerung [92]. Die Inzidenz einer akuten Aortendissektion liegt bei 7,7 auf 100.000 Personen im Jahr [64]. Etwa 21% der thorakalen Aortenaneurysmen und Aortendissektionen treten dabei familiär auf [10], meist auf dem Boden eines MFS, seltener als nichtsyndromale HTAD oder auf dem Boden eines LDS oder vEDS. Die Angaben zu den relativen Häufigkeiten variieren jedoch in den Studien [1, 240, 300].

Die Aortendissektion als schwerwiegende Komplikation tritt bei HTAD deutlich früher auf als bei degenerativen Aortenerkrankungen. Registerdaten zeigen, dass das mittlere Alter einer Aortendissektion bei 35 ± 12 Jahren bei MFS-Patienten liegt, hingegen bei anderen Aortopathien deutlich später (64 ± 13 Jahren). Die 30-Tage-Mortalität bei akuter Aortendissektion ist ähnlich (MFS: 21 %, Nicht-MFS: 23 %)

[125]. Das Risiko für eine Aortendissektion oder gar Ruptur ist bei HTAD-Patienten bei bereits geringeren Aortendiametern (≥ 5,0 cm) im Vergleich zu degenerativen Aortenaneurysmen (≥ 5,5 cm) gegeben, weswegen hier eine frühzeitigere operative oder interventionelle Versorgung des Aneurysmas empfohlen wird [75].

Die Therapie der Aortopathie bei HTAD zielt auf die Prävention akuter Symptome bzw. der Aortendissektion. Diese Prävention steht auf 4 Säulen:

- Verhaltensmodifikationen inklusive sportlicher Aktivitäten, die auf Reduktion von hämodynamischem Stress auf die Aorta beruhen [54],
- medikamentöse Therapie zur Stabilisierung der Aortenwand mittels Betablockern oder Sartenen oder der Kombination von beiden [95],
- prophylaktischer Ersatz aneurysmatisch erweiterter Aortensegmente, wobei der elektive Ersatz der Aortenwurzel mittels klappenerhaltender Operationstechniken heute das Standardverfahren darstellt [78],
- bildgebende Verlaufsdagnostik der Aorta, wobei die transthorakale Echokardiographie in jährlichen Abständen als Minimalstandard gilt [299].

Zahlreiche genetisch bedingte Aortenerkrankungen betreffen weitere Organsysteme. Daher sollte das klinische Management primär interdisziplinär erfolgen und entsprechend den jeweils aktuellen Empfehlungen der beteiligten Fachbereiche angepasst werden (s. ■ Tab. 15).

4.3.3.1 Isoliertes („nichtsyndromales“) Aortenaneurysma. Isolierte bzw. „nichtsundromale“ HTAD (+/- Dissektion) haben

neben der Aortenerkrankung keine weiteren, systemischen Zeichen wie bei syndromalen HTAD-Formen (MFS, LDS oder vEDS). Sie können dennoch relevante extraortale Manifestationen aufweisen (intra- oder extrakranielle Aneurysmen, einfache Nierenzysten, frühzeitige koronare Herzerkrankung [Gen: *ACTA2*], kongenitale Mydriasis oder angeborene Herzfehler wie bikuspidale Aortenklappe [*TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, ACTA2*], Coarctatio aortae [*ACTA2*], offener Ductus Botalli [*MYH11*]) [183, 191, 273, 315]. Eine allgemeine akzeptierte Einteilung der NS-HTAD gibt es nicht; zudem können auch Genmutationen in den Genen für syndromale HTAD-Formen (= MFS, LDS oder vEDS-Gene) zu einer isolierten Aortenerkrankung führen. HTAD-Gene, die zu einem ausschließlich vaskulären/aortalen Phänotyp führen, sind *ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1, EFEMP2, FOXE3, MFAP5* und *SMAD2*.

Der Verdacht auf eine HTAD sollte insbesondere gestellt werden, wenn eine familiäre Häufung von Aneurysmen (+/- Dissektion) der thorakalen Aorta bei autosomal-dominanter Vererbung, ein junges Manifestationsalter und ggf. das Vorhandensein von syndromalen klinischen Zeichen vorliegen. Phänotypen verursacht durch arterielle Hypertonie, Atherosklerose, rheumatische Erkrankungen, bakterielle oder virale Infektionen, Drogen oder Trauma sollten ausgeschlossen werden [10, 184, 191].

Nach aktueller Datenlage bestehen keine spezifischen Genotyp-Phänotyp-Beziehungen (Krankheitsgen oder spezifische Genmutation), aus denen auf eine spezifische Prognose der Aortenerkrankung geschlossen werden kann [63]. Entsprechend den ESC-Empfehlungen [75] gibt es keine definierten Angaben zum Zeitpunkt einer elektiven Aortenoperation; in der kanadischen Leitlinie wird ein elektiver Aortenwurzelersatz bei einem Durchmesser der proximalen Aorta von 4,5–5,0 cm empfohlen [31], insbesondere bei Vorliegen einer *ACTA2*-Mutation [280].

Eine nichtsyndromale Form einer HTAD ist in zwei Drittel aller Fälle familiär und in ca. einem Drittel sporadisch [32]. Eine Panel-Diagnostik führt in maximal 20% zum Nachweis einer ursächlichen Genmutation [21, 207, 298, 306, 314]. Bei bekannter Mutation bzw. pathogener Genvariante sollte

Tab. 15 Hereditäre thorakale Aortenerkrankungen (HTAD) und Implikationen einer Gendiagnostik				
HTAD-Erkrankung	Mutationsdetektionsrate (Sensitivität)	Implikation eines pathogenen Genbefundes		
		Diagnostisch	Therapeutisch/prognostisch	Referenz
Thorakales Aortenaneurysma (+/- Dissektion)	Bis 20 %	++	+++/+	ClinGen MonDO: 0019625 [21, 207, 298, 306, 314]
Marfan-Syndrom (MFS)	80–90 %	+++	+++/+	ClinGen MonDO: 0007947 [66, 75, 156, 158]
Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)	Unbekannt	+++	+++/+	ClinGen MonDO: 0018954 [157, 159, 162]
Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS)	95 %	+++	++/++	ClinGen MonDO: 0017314 [165]

bei Verwandten ersten Grades eine Heterozygotendiagnostik erfolgen und bei Betroffenen ohne Erkrankungszeichen eine klinische (oder ggf. molekulargenetische) Reevaluation alle 3 bis 5 Jahre erfolgen, wobei die Untersuchungen die gesamte Aorta und das angrenzende arterielle System inklusive der Hirnarterien umfassen sollten [75].

4.3.3.2 Marfan-Syndrom (MFS). Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung durch zumeist Mutationen im *FBN1*-Gen, das die Mikrofibrille Fibrillin-1 des Bindegewebes kodiert. Die Prävalenz des MFS liegt bei 1,5–17,2 auf 100.000 Menschen; die Erkrankung ist gekennzeichnet durch Aneurysmbildung der Aortenwurzel (Z-Score $\geq 2,0$), extraortale Zeichen, wie z.B. Ectopia lentis, Myopie, Pneumothorax, skeletale Malformationen (Skoliose oder Sternumdeformitäten), Dura-Ektasie oder Striae distensae.

Die Ghent-2-Nosologie [158] enthält neben dem Aortenbefund und Ectopia lentis, eine *FBN1*-Genmutation und der Familienanamnese auch systemische Diagnosekriterien (z.B. Score ≥ 7) zur Diagnose eines MFS [289]. Die Diagnose kann prinzipiell aufgrund der rein phäno-

typischen Kriterien gestellt werden; eine *FBN1*-Mutation schließt eine Phänokopie durch eine andere Krankheitsentität aus.

Risiko-Scores kommen im Rahmen eines diagnostischen Prä-Test-Risikos zum Einsatz [257, 288], derzeit jedoch nicht zur Stratifizierung des Risikos für eine aortale Dissektion oder Ruptur. Ein Durchmesser der proximalen Aorta $\geq 5,0$ cm stellt eine Indikation zum elektiven Aortenersatz dar. Ferner sind eine positive Familienanamnese für Aortendissektion, eine Zunahme des Aortendurchmessers > 3 mm/Jahr, eine begleitende, hochgradige Aortenklappeninsuffizienz oder Planung einer Schwangerschaft mögliche Indikatoren für eine primärprophylaktische Operation bei einem Aortendurchmesser $\geq 4,5$ cm [75]. Der Nachweis einer *FBN1*-Genmutation trägt derzeit nicht zur Risikostratifizierung bei. Das klinische Management der Erkrankung erfolgt interdisziplinär unter Einbeziehung der Humangenetik, der Augenheilkunde und der Orthopädie.

4.3.3.3 Loeys-Dietz-Syndrom (LDS). Das LDS umfasst klinisch Aortenaneurysmen im Bereich der gesamten Aorta, Arterienaneurysmen und Tortuositäten, Hypertelorismus, abnormale Uvula (breit, mit Raphe oder bifid), Gaumenspalte, Kraniosynosto-

se, Klumpfuß und Gelenkkontrakturen. Die Prävalenz des LDS ist unbekannt, jedoch geringer als das MFS. Eine Ectopia lentis kommt bei Patienten mit LDS nicht vor, jedoch können eine Skoliose, Plattfüße, Sternumdeformitäten, Pneumothorax und eine Duraektasie ähnlich wie beim MFS vorhanden sein [180]. Das LDS ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung des TGF- β -Signalweges mit verschiedenen, genetischen Subtypen [162].

Derzeit gibt es keine einheitlichen Diagnosekriterien für das Syndrom [225], jedoch eine Expertenmeinung [162], wonach die Diagnose LDS zu stellen ist, wenn entweder charakteristische, klinische Befunde eines LDS beim Probanden und bei Familienmitgliedern auftreten und/oder wenn eine pathogene Variante in einem LDS nachgewiesen wurde [180].

Entsprechend der aktuellen AHA-Leitlinie (2022) wird angenommen, dass das LDS einen deutlich aggressiveren Verlauf der Aortenerkrankung als das MFS hat, weswegen ein prophylaktischer Ersatz der Aorta bei einer Weite $\geq 4,5$ cm empfohlen wird, wenn in Assoziation mit einer pathogenen Variante der Gene *TGFBR1*, *TGFBR2* und *SMAD3* [122]. Die AHA-Leitlinie empfiehlt daher die prophylaktische Operation bei $\geq 4,0$ cm bei *TGFBR1*- und *TGFBR2*-assoziiertem LDS, wenn zusätzliche Risiken vorliegen (spezifische Sequenzvarianten, Frauen mit kleiner Körpergröße und bei ausgeprägten systemischen Manifestationen). Die europäische bzw. ESC-Leitlinie macht bislang keinen Unterschied zum MFS und sieht die Operation erst ab $\geq 5,0$ cm vor [75]. Klinische Risiko-Scores zur primärprophylaktischen Aortenoperation bei LDS sind derzeit nicht etabliert. Allerdings hat die Schwere der systemischen Betroffenheit bei LDS prognostische Relevanz für kardiovaskuläre Ereignisse [129, 190].

Die Diagnose des LDS erfolgt durch Nachweis einer Mutation bzw. pathogenen Genvariante in einem der LDS-Gene plus Aortopathie oder/und systemische Manifestationen des LDS. Da die Definition des LDS nicht einheitlich ist, kann eine Sensitivität der Gendiagnostik bei LDS derzeit noch nicht angegeben werden.

4.3.3.4 Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS). Die Prävalenz des vEDS wird

Tab. 16 Hereditäre Aortenerkrankungen und Gene [230]			
	Core-Gene (Sensitivität > 1%)	Seltene Gene	Referenz
Isolierte (nichtsindromale) HTAD-Formen ClinGen MonDO: 0019625			
Thorakales Aortenaneurysma (+/- Dissektion)	ACTA2 (12–16%)		OMIM 611788
		MYH11	OMIM 132900
		LOX	OMIM 617168
		MYLK	OMIM 613780
		PRKG1	OMIM 615436
	EFEMP2	OMIM 604633	
Syndromale HTAD-Formen (Gene z. T. auch mit isolierter HTAD assoziiert) ClinGen MonDO: 0018954			
Marfan-Syndrom (MFS)	FBN1		OMIM 154700
Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)	TGFBR2 (50–60%)		OMIM 610168
	TGFBR1 (20–25%)		OMIM 609192
	TGFBR2 (5–10%)		OMIM 614816
	SMAD3 (5–10%)		OMIM 613795
Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS)	COL3A1 (95%)	COL5A1	OMIM 130050
<p>Core-Gene: gesicherte Krankheitsgene, die entweder laut ClinGen mindestens eine moderate Krankheitsevidenz („moderate, strong, definitive disease evidence“) haben oder nach derzeitigem Stand einen Anteil > 1% ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Weitere Gene, die in ClinGen mit „limited evidence“ gelistet sind (= potenzielle Krankheitsgene), finden sich in Tab. 24</p> <p>Seltene Gene: Krankheitsgene, die nach derzeitigem Stand einen Anteil < 1% ausmachen und eine hinreichende, pathophysiologische bzw. experimentelle Krankheitsevidenz haben</p> <p>Gen^a: nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p> <p>Gen^b: in ClinGen als „disputed“ eingestuft; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität</p>			

auf zwischen 1:50.000–100.000 in der Bevölkerung geschätzt; 5% aller EDS-Fälle sind der vaskuläre Typ (vEDS) [180], der durch eine autosomal-dominant vererbte Kollagenerkrankung (Kollagen Typ-III-alpha1) durch COL3A1-Mutation verursacht wird [165]. Letzteres stellt ein relevantes Diagnosekriterium für das vEDS dar (s. internationale Klassifikation aus 2017, [180]). Zusätzlich sind diagnostische **Hauptkriterien** eine positive Familienanamnese mit gesichertem vEDS, Arterienruptur in jungen Jahren, spontane Perforation des Colon sigmoideum, Uterusruptur während des dritten Trimenons oder eine Sinuscavernosus-Fistel [165], wohingegen **Nebenkriterien** die Neigung zu spontanen Blutergüssen, dünne, durchscheinende Haut, charakteristisches Aussehen des Gesichts, Spontanpneumothorax, Akrogerie, Klumpfuß, angeborene Hüftluxation, Hypermobilität der kleinen Gelenke, Sehnen- und Muskelrisse, Keratokonus, gingivale Rezession und Zahnfleischbrüchigkeit oder Varizenbildung im Alter

unter 30 Jahren sind [165]. Eine Beteiligung der Aorta kann alle Gefäßsegmente betreffen und findet sich in ca. 20% der COL3A1-Mutationsträger [256], mitunter spontan und ohne vorherige Gefäßverweiterung der Aorta [29]. Beim Vorliegen von einem klinischen Hauptkriterium oder von 2 klinischen Nebenkriterien sollte eine Sicherung der Diagnose bzw. eine Bestätigung durch Genanalyse im COL3A1-Gen erfolgen [165, 180]. Die Sensitivität einer COL3A1-Mutation wird dabei mit bis zu 98% angegeben [41]; Mutationen im Gen COL1A1 können in einer dem vEDS ähnlichen Phänokopie resultieren [29].

Die häufigsten Gefäßkomplikationen sind Rupturen der mittelgroßen abdominalen Gefäße einschließlich der Nieren-, Iliakal-, femoralen Mesenterial- und Leberarterien sowie der A. carotis, subclavia, ulnaris, poplitea und tibialis [41, 180]. Vaskuläre Komplikationen sind daher die häufigste Todesursache bei vEDS. Scores zur Stratifizierung des vaskulären Risikos

gibt es derzeit nicht; allerdings unterscheidet sich die mediane Lebenserwartung je nach Typ der COL3A1-Mutation um bis zu 20 Jahre: Varianten mit funktioneller Haploinsuffizienz führen zu mildereren Phänotypen, wohingegen sog. Spleißmutationen prognostisch ungünstiger berichtet wurden (s. **Tab. 16**; [29]).

Empfehlung HTAD

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit der (Verdachts-)Diagnose einer hereditären thorakalen Aortenerkrankung (HTAD) – entweder als isolierte (nichtsindromale) oder als syndromale Erkrankung der Aorta (z. B. Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom), typischerweise mit aneurysmatischer Erweiterung der Aorta – ist indiziert und sollte durchgeführt werden. **(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)**

Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung, einen spezialisierten Facharzt oder durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe) zu veranlassen.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.4 Hereditäre, angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler (AHF) sind die führende Todesursache bei Geburtsdefekten und in ca. 1% der Neugeburten vorhanden; in ca. einem Viertel aller Fälle mit AHF ist innerhalb des ersten Lebensjahres eine medizinische Intervention bzw. Operation notwendig.

Grundsätzlich können *isolierte (nichtsindromale)* (ca. 80–85%) oder *syndromale Formen* (ca. 15–20%) von AHF unterschieden werden ([132]; **Abb. 6**), wo u. U. die extrakardiale Manifestation mit Beteiligung weiterer Organe klinisch vordergründig sein kann. Zur diagnostisch-ätiologischen Einordnung des Syndroms ist oft eine spezialisierte und interdisziplinäre Erfahrung sinnvoll. In ca. 3–5% der AHF liegt eine familiäre, nichtsindromale Form vor.

Die Genese der AHF ist oft multifaktoriell, und ursächliche Risikofaktoren sind in zwei Drittel der Fälle nicht eruierbar. In beiden AHF-Formen (nichtsindromal, syndromal) gibt es sowohl *sporadische Fälle*, d. h. weitere Familienmitglieder sind nicht be-

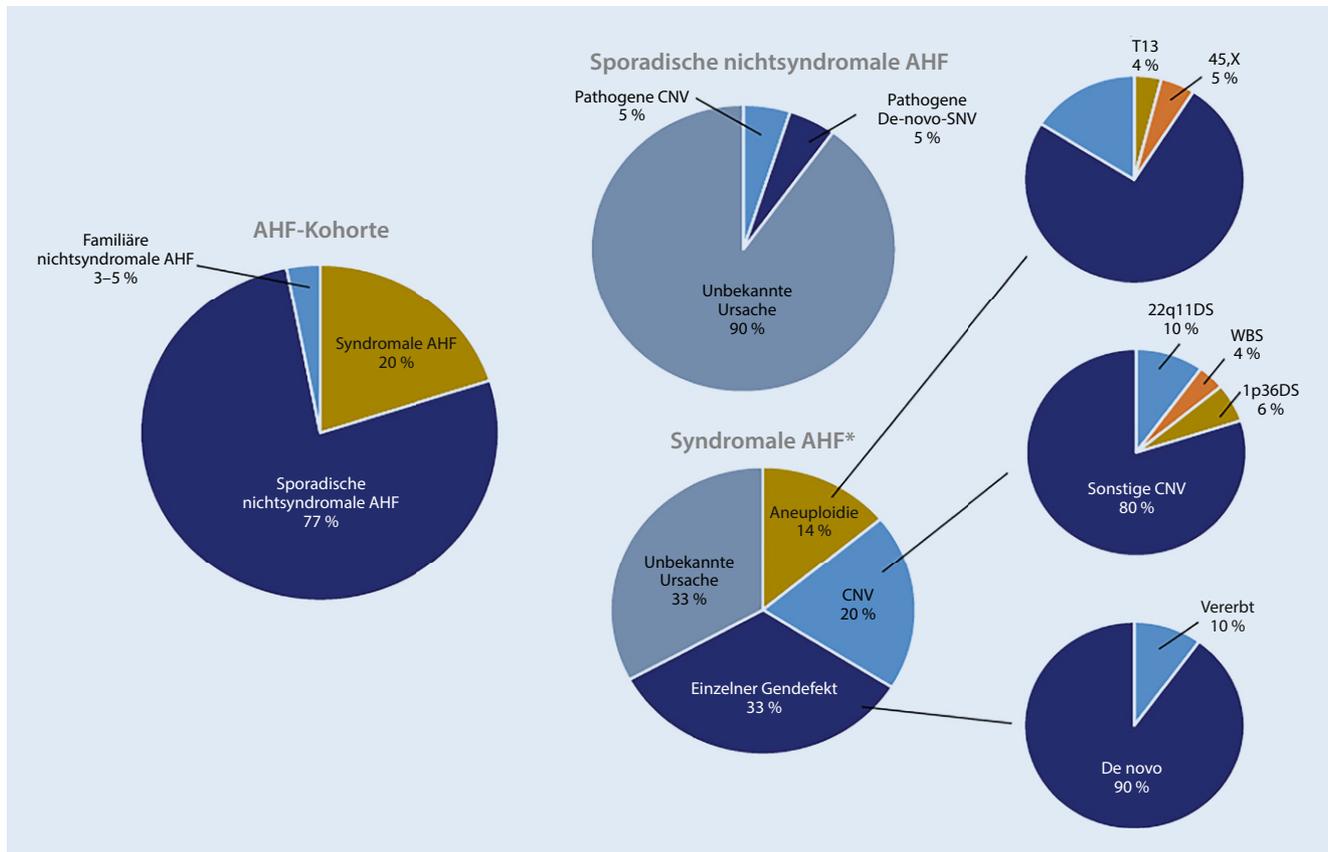


Abb. 6 ▲ Angeborene Herzfehler (AHF), Formen und Aufteilung hinsichtlich der genetischen Ätiologie. CNV „copy number variation“ (Variation der Kopienzahl), DS Deletionssyndrom, SNV „single nucleotide variation“ (Variante in einem einzelnen Nukleotid), T Trisomie, WBS Williams-Beuren-Syndrom [304]

troffen, oder eine *familiäre Häufung*, wo eine genetische Ursache naheliegend ist und sämtliche denkbare Erbgänge (autosomal-dominant/rezessiv, X-chromosomal etc.) möglich sind.

Insbesondere bei isolierten, sporadischen AHF ist die Pathogenese in ca. 90% unklar, wohingegen in jeweils 5% Neumutationen oder CNV vorliegen.

In familiären AHF-Formen (ca. 3–5% aller) kann es zudem sein, dass Familienmitglieder eine unterschiedliche Ausprägung bzw. Muster des AHF haben, was prinzipiell dem Vererbungsmuster folgt [71] und eine gemeinsame, erbliche Ursache in einem bestimmten, ontogenetischen Weg hat.

Es bestehen bei den genetischen Ursachen der AHF eine ausgesprochene genetische Heterogenität (Locusheterogenität) und damit Komplexität in einer zielführenden genetischen Analyse (> 400 Gene wurden assoziiert). In CHDgenen (<http://chdgene.victorchang.edu.au/>) [308] sind

ca. 130 Gene gelistet sind, die ursächlich für AHF sein können: ca. 80% der bekannten AHF-Gene sind dabei mit syndromalen Formen assoziiert. In Bezug auf die phänotypische Ausprägung der verschiedenen AHF sind Mutationen

- in 105 der 130 Gene (= 80%) aus CHDgenen mit einem VSD,
- in 91 Genen (68%) mit einem ASD,
- in 56 Genen (42%) mit Ausflusstraktanomalien (Fallot-Tetralogie, TGA, Pulmonalatresie, Truncus arteriosus, DORV) und
- in 22 Genen (16%) mit einem funktionellen „single ventricle“ assoziiert.

Bei den genetischen Ursachen der AHF werden chromosomale (numerische) und segmentale Aneuploidien sowie monogene Ursachen (überwiegend autosomal, in ca. 7% X-chromosomal) unterschieden. In ca. 30% sind Gene mit mehreren Erbmodi bekannt. Der Anteil an Neumuta-

tionen (de novo) – sporadische AHF-Formen mit einer genetischen Ursache – liegt bei ca. 10% und findet sich besonders in Genen der Chromatinregulation, aber auch in Genen, die im Zusammenhang mit der Herzentwicklung und Chromatinmodifikation beschrieben wurden [65, 84, 310]. Autosomal-rezessive Erbgänge bei AHF sind zumeist durch Genmutationen in Genen für Ziliopathien (Lateralisationsdefekte) bekannt [128, 259, 278, 297].

Eine molekulargenetische Diagnostik bei AHF ist aufgrund der Vielfalt und Komplexität genetischer Ursachen (Aneuploidien sowie diverse Gene) umfangreicher als bei anderen erblichen kardiovaskulären Erkrankungen. Andererseits kommt der klinischen und genetischen Diagnostik bei der ätiologischen Einordnung eines Syndroms im Hinblick auf

- das Vollbild von weiteren Organbeteiligungen und
- die mögliche Weitervererbung wie auch

Tab. 17 Angeborene Herzfehler (AHF) und Sensitivität in Abhängigkeit der genetische Untersuchungsmethoden. (Quelle: EHRA/HRS/APHS/LAHS Expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiovascular diseases 2022 [303]; ferner [9])

AHF – Kategorie	Primäre genetische Veränderungen	Diagnostische Sensitivität und Methode (Nachweis einer kausalen Genveränderung)		
		CMA	WES	WGS
Syndromale AHF	Neumutationen Vererbte CNV Vererbte SNV	3–25 %	25 %	40 %
Nicht-syndromale AHF (erblich/familiär)	Vererbte SNV	?	31–46 %	36 %
Sporadisch	Multiple, erbliche SNVs	3–10 %	2–10 %	10 %

CMA chromosomale Mikroarray-Analyse, *WES* „whole exome sequencing“, *WGS* „whole genome sequencing“, *CNV* „copy number variation“ (Insertionen, Deletionen, Duplikationen; Größe: 50 bis mehrere 1000 bp), *SNV* „single nucleotide variation“, d. h. pathogene, nichtsynonyme Aminosäureveränderungen durch relevante Nukleinsäureveränderungen (Austausch, kleinere Deletionen, Insertionen, Duplikationen)

– das Wiederholungsrisiko bei etwaigen erneuten Nachkommen

eine wichtige Bedeutung zu. Das Ergebnis der genetischen Diagnostik hat jedoch in der Regel wenig Einfluss auf die Behandlung des AHF und ist in Bezug auf Kaskadenscreening bzw. Wiederholungsrisiko relevant.

Bei syndromalen AHF-Formen steht eine Analyse auf segmentale oder chromosomale Aneuploidie (z. B. mittels chromosomaler Array-CGH [CMA]) im Vordergrund (s. **Tab. 17**). Bei nichtsyndromalen Formen dient die eingesetzte Untersuchungsmethode (Sequenzierung) primär zur Identifizierung der hier häufigeren Nukleinsäureveränderungen (SNV).

Unbalancierte Chromosomenstörungen (z. B. Aneuploidien) sowie strukturelle oder submikroskopische Chromosomenveränderungen (CNV) liegen bei ca. einem Drittel der syndromalen AHF vor. So finden sich strukturelle Herzfehler gehäuft bei chromosomalen Aneuploidien wie Trisomie 21 (40–50%), Turner-Syndrom (20–50%) sowie Trisomie 13 (Patau-Syndrom) und Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) (> 95%) [2].

Es wurde ein Unterschied in der genetischen Architektur der syndromalen und nichtsyndromalen AHF anhand von Trunktionsvarianten in Genen, die bekanntermaßen mit AHF assoziiert waren, beschrieben [111]. Bei syndromalen AHF fand sich eine signifikante Anreicherung von Neumutationen/De-novo-Varianten (nicht von einem Elternteil vererbt). Bei nichtsyndromalen AHF wurden nichtpenetrante Varianten von einem Elternteil vererbt. In einer weiteren Studie von Exomsequenzierungen (WES) in einer großen Kohorte von > 2800 Patienten mit AHF (und deren Eltern; sog. Trio-Sequenzierung) konnte gezeigt werden, dass Neumutationen 8% der Fälle ausmachen, darunter ~3% bei isolierten AHF-Patienten und ~28% bei syndromalen AHF-Formen, z. B. mit neurologischen und/oder anderen extrakardialen angeborenen Anomalien (s. **Tab. 18**; [128]).

Patienten mit syndromalen Formen von AHF werden oft aufgrund des komplexen Charakters (AHF und extrakardiale Manifestation/en) interdisziplinär (z. B. universitäre Spezialabteilungen) und/oder von Syndromspezialisten zumeist in der Humangenetik gesehen. Der klinischen und genetischen Diagnostik kommt bei der ätiologischen Einordnung eines Syndroms, aber auch im Hinblick auf das Vollbild von manifesten, aber auch sich entwickelnden Organbeteiligungen eine wichtige Bedeutung zu.

Die Betreuung von Patienten mit syndromalen Erkrankungen sollte interdisziplinär erfolgen, bevorzugt in dafür spezialisierten Einrichtungen.

Empfehlung AHF

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit syndromalen angeborenen Herzfehlern (AHF) mittels

- NGS (WES oder TES) und gleichzeitiger CNV-Analyse und ggf. durch eine Trio-Sequenzierung (parentaler Nachweis von

- möglicherweise pathogenen Varianten zur Feststellung des Vererbungsmodus),
- chromosomaler Mikroarray-Analyse (CMA) zur Feststellung von Aneuploidien oder CNVs

ist indiziert und sollte durchgeführt werden. Der vorliegende Phänotyp bzw. die Form des AHF bestimmt dabei, welche Methode zuerst Anwendung findet. Im Falle eines nicht wegweisenden genetischen Ergebnisses sollte dann die zweite Analysemethode ergänzend angewendet werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit familiären, nichtsyndromalen AHF mittels WES oder TES (oder ggf. einer gezielten Genuntersuchung) ist indiziert und sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Es wird empfohlen, die genetischen Untersuchungen durch eine kardiologische/kinderkardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung oder durch einen Facharzt für Humangenetik bzw. einen klinisch erfahrenen Syndromologen zu veranlassen.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit isolierten, sporadischen AHF mittels WES und/oder CMA kann im Einzelfall durchgeführt werden.

(Klasse-IIb-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.5 Familiäre Hypercholesterinämie (FH) und andere, erbliche Lipidstoffwechselstörungen

Die Bestimmung der Nüchternserumwerte von Gesamtcholesterin, Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), High-density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Triglyceriden (TG) und Lipoprotein(a) (Lp[a]) ist richtungsweisend in der Diagnostik der Dyslipidämien (**Tab. 19**).

Deutliche Abweichungen dieser Werte (z. B. >99. Perzentile) erlauben deren diagnostische Einteilung. Die große Mehrzahl der monogenen Dyslipidämien wird trotz der großen phänotypischen Variabilität durch eine begrenzte Zahl von Genen (<30) verursacht, wobei je nach der funktionellen Auswirkung einer Genmutation sowohl erhöhte wie auch erniedrigte Lipidserumspiegel beobachtet werden (z. B. *PCSK9*, *APOB*) [104]. Die meisten Dyslipidämien sind allerdings polygen bzw. multifaktoriell bedingt, sodass eine molekulargenetische Diagnostik gezielt, d. h. insbesondere bei familiärer Häu-

Tab. 18 Angeborene Herzfehler (AHF) und genetische Ursachen (Auswahl)		
	Gen/chromosomale Region	Referenz
Isolierte (nicht-syndromale) angeborene Herzfehler^a		
Vorhofseptumdefekt (ASD)	<i>GATA4, NKX2-5, GATA4 (+CCD), ACTC1 (+DCM)</i>	OMIM 108800
Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)	<i>CRELD1, NR2F2</i>	OMIM 606215
Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS)	<i>ELN</i>	OMIM 185500
Aortenklappenstenose (AST), bikuspidale Aortenklappe (BAV)	<i>TAB2, NOTCH1</i>	OMIM 109730
Mitralklappenprolaps	<i>DCHS1, FLNA (FBN1)</i>	OMIM 157700
Fallot-Tetralogie	<i>NOTCH1, FLT4</i>	OMIM 187500
Offener Ductus arteriosus Botalli	<i>TFAP2B</i>	OMIM 607411
Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)	<i>ACVRL1, ATP13A3, BMPR2, EIF2AK4, ENG, GDF2, KCNK3, SMAD9, SOX17, TBX4, AQP1, CAV1, BMPR1B, CBLN2, KCNA5, SARS2, SMAD1, SMAD4</i>	OMIM 178600
Syndromale Erkrankungen mit angeborenen Herzfehlern^a (monogen)		
Alagille-Syndrom (arteriohepatische Dysplasie, PS)	<i>HRAS (ALGS1), NOTCH2 (ALGS2)</i>	OMIM 118450
Cantrell-Syndrom (thorakoabdominaler Midline-Defekt)	Chr. Xq25-q26.1	OMIM 313850
Carney-Komplex (multiples Neoplasiesyndrom und atriale Myxome)	<i>PRKAR1A (CNC1), Chr. 2p16 (CNC2)</i>	OMIM 160890
CHARGE-Syndrom (verschiedene AHF, Malformationen Innenohr, Retina)	<i>CDH7</i>	OMIM 214800
Ellis-van-Crevelde-Syndrom (mesoektodermale Dysplasie, ASD1)	<i>EVC, EVC2</i>	OMIM 225500
Heterotaxiesyndrom (HTXS)	<i>ZIC3, CFC2, ACVR2B, NODAL, CCDC11, MMP21, PKD1L1, MNS1</i>	OMIM 306955
Holt-Oram-Syndrom (HOS)	<i>TBX5</i>	OMIM 142900
<i>RASopathien</i>		
Noonan-Syndrom (1:1000–2500)	<i>PTPN11, LZTR1</i>	OMIM 163950
Kardiofaziokutanen Syndrom (CFC)	<i>BRAF, KRAS, MAP2K1, MAP2K2</i>	OMIM 115150
LEOPARD-Syndrom	<i>PTPN11, RAF1, BRAF</i>	OMIM 151100
Costello-Syndrom	<i>HRAS</i>	OMIM 218040
Syndromale Erkrankungen mit angeborenen Herzfehlern^a (segmentale oder chromosomale Aneuploidie)		
Down-Syndrom (1:600) (AHF-Rate: 40–50 %, ASD [8 %], VSD [35 %], AVSD [45 %], Fallot-Tetralogie [4 %], Ductus Botalli apertus [8 %]; arteriohepatische Dysplasie, PS)	Trisomie 21	OMIM 190685
Turner-Syndrom (1:2500) (AHF-Rate: 20–50 %, bikuspidale Aortenklappe [12 %], Coarctatio aortae [7 %])	Monosomie X (X, 0)	OMIM 309590
DiGeorge-Syndrom (1:5000) (auch: velokardiofaziales Syndrom/VCFS, Shprintzen-Syndrom, Catch22) (rechtsseitiger Aortenbogen [35 %], „interrupted aortic arch“ Typ B [15 %], Fallot-Tetralogie [20 %], Pulmonalatresie mit VSD [> 10 %], isolierter VSD [16 %])	Chr. 22q11.2 del, (TBX1)	OMIM 188400
Williams-Beuren-Syndrom (WBS) (1:8000) (faziale Dysmorphiezeichen, mentale Retardierung, Kurzwuchs und supravalvuläre Aortenstenose, periphere Pulmonalstenose, Koronarstenosen)	Chr. 7q11.23 del	OMIM 194050
<i>Weitere Ursachen für AHF durch Aneuploidien:</i> Chromosomal: Trisomie 13, Trisomie 18 Segmental: > 30 chromosomale Loci (z. B. Mikrodeletionssyndrom 1p36)		
Erkrankung/Gen ^a : Nicht in ClinGen gelistet; Expertenmeinung zur Krankheitsvalidität Weitere Informationen: z. B. CHDgene , s. http://chdgene.victorchang.edu.au/		

fung oder syndromalen Organpathologien, eingesetzt werden sollte.

4.3.5.1 Familiäre Hypercholesterinämie (FH). Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist mit einer Prävalenz von 1:250 die häufigste monogene Erkrankung in der Kardiologie. Man geht von

über 270.000 Trägern eines Gendefektes in Deutschland aus. Obwohl eine wirksame Therapie zur Verfügung steht, die bei heterozygoten Kindern das Atheroskleroserisiko auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung senken kann [161], sind weniger als 10 % der Fälle diagnostiziert. Somit kommt Kinderärzten, Internisten und Kar-

diologen eine besondere Verantwortung zu, um diese genetische Dyslipidämie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Die FH führt schon in jungen Jahren zu Cholesterinablagerungen in verschiedenen Organen (Haut, Sehnen, Auge etc.) und kann eine ausgeprägte Atherosklerose verursachen. Jeder 20. Fall einer familiären

Tab. 19 Diagnosekriterien für die FH (nach Dutch Lipid Clinic Network (DLCN))	
Laboruntersuchung: Nüchtern-LDL-C-Spiegel (ohne Behandlung)	
> 8,5 mmol/l (> 325 mg/dl)	8 Punkte
6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5 Punkte
5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3 Punkte
4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1 Punkt
Klinische Befunde:	
Koronare Herzerkrankung	
Bei Männern < 55 Jahre oder Frauen < 60 Jahre	2 Punkte
Zerebrale oder periphere Gefäßerkrankung	
Bei Männern < 55 Jahre oder Frauen < 60 Jahre	1 Punkt
Körperliche Untersuchung:	
Sehnen-Xanthomata	6 Punkte
Arcus cornealis vor dem 45. Lebensjahr	4 Punkte
Familienanamnese:	
Verwandter ersten Grades mit koronarer oder vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre) oder Verwandter ersten Grades mit bekanntem LDL-C über der 95. Perzentile	1 Punkt
Verwandte ersten Grades mit Xanthomata der Sehnen und/oder Arcus cornealis oder Kinder < 18 Jahre mit LDL-C über der 95. Perzentile	2 Punkte
DNA-Analyse:	
Pathogene Genvariante im <i>LDLR</i> -, <i>APOB</i> - oder <i>PCSK9</i> -Gen	8 Punkte

ären Häufung des Herzinfarktes geht auf die FH zurück [35]. In fast allen Fällen liegt bei der FH ein kodominanter Erbgang vor; homozygote bzw. compound-heterozygote Formen sind selten (1:250.000) und mit einer schweren Manifestation assoziiert.

Mutationen in 3 Genen verursachen die meisten Fälle der monogenen FH: das LDL-Rezeptor-Gen (*LDLR*, in ca. 90%), das Apolipoprotein B-100-Gen (*APOB*, in 5–10%) und das Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9-Gen (*PCSK9*, in ca. 3%). Sehr selten ist das *APOE*-Gen betroffen, Mutationen im LDLR-Adapterprotein 1-Gen (*LDLRAP1*) verursachen eine autosomal-rezessive Form der FH.

In einer Studie, die 12 „common LDL-C-raising alleles“ aus dem „Global Lipid Genetics Consortium“ untersucht hat, zeigte sich bei einem erheblichen Teil der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie eine polygene Ursache [274].

Wegweisend für die Diagnose der FH sind klinische Kriterien, die vom Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [163] definiert worden sind (s. **Tab. 19**).

Die „gesicherte FH“ kann bei > 8 DLCN-Punkten diagnostiziert werden, eine „wahrscheinliche FH“-Diagnose erfordert 6 bis 8 DLCN-Punkte, eine „mögliche FH“ 3 bis 5 DLCN-Punkte.

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg71>) empfiehlt bei einem DLCN-Wert von mehr als 5 Punkten die Überweisung an einen FH-Spezialisten zur genetischen Testung.

Im Falle eines FH-Mutationsnachweises bestehen für den Betroffenen ein höheres Risiko für eine KHK als bei Personen mit vergleichbaren LDL-C-Werten ohne Mutationsnachweis und damit strengere Zielwerte bei der Therapie [142].

Laut den ESC/EAS-Leitlinien soll eine genetische Testung erfolgen, wenn die klinische Diagnose einer FH gestellt wurde (z. B. > 8 Punkte auf der DLCN-Skala) [163]. Die molekulargenetische Diagnose erlaubt zudem bei homozygoter FH abzuschätzen, ob eine Restfunktion des LDL-Rezeptors besteht. Sollte dies nicht der Fall sein, unterstützt dies die Notwendigkeit einer Apheresetherapie oder neuer Therapieansätze (z. B. ANGPT3-Hemmung durch Evinacumab).

In gleicher Weise schließt sich dieses Konsensuspapier den NICE- sowie ESC/EAS-Empfehlungen zur Identifizierung einer FH durch Kaskadentests an: Grundsätzlich soll ein Kaskadenscreening mittels DNA-Tests bei allen biologischen Verwandten ersten und zweiten und – wenn möglich – dritten Grades durch-

geführt werden. Insbesondere empfiehlt NICE bei Kindern mit einem betroffenen Elternteil einen frühzeitigen DNA-Test.

Wenn die genetische Diagnose einer FH gestellt wurde, sollten alle Mutationsträger informiert werden, dass die eindeutige Diagnose einer FH vorliegt, auch wenn die LDL-C-Konzentration die diagnostischen Kriterien des DLCN nicht erfüllt. So liegt bei Kindern unter 11 Jahren die 95. Perzentile für LDL-C bei 130 mg/dl.

4.3.5.2 Polygene Dyslipidämien mit einer Erhöhung von ApoB-Partikeln. Etwa 20–40% der nach klinischen Kriterien diagnostizierten FH-Patienten weisen keine Mutationen in einem der bekannten FH-assoziierten Gene auf, was insbesondere polygene Ursachen haben kann (s. oben). In diesen Fällen tragen die Betroffenen eine unverhältnismäßig hohe Zahl häufiger Genvarianten mit geringer phänotypischer Wirkung, die jedoch in Summe das Plasma-LDL-C erhöhen.

Die prognostische Bedeutung einer polygenen FH ist unklar, die Vererbung folgt nicht den mendelschen Gesetzen. Somit geht für die klinische Beurteilung eine Genotypisierung nach aktuellem Kenntnisstand nicht über die Bestimmung der Serumlipide hinaus und kann derzeit in der Routine nicht empfohlen werden.

4.3.5.3 Familiäre gemischte Hyperlipidämie. Bei der gemischten Hyperlipidämie (oder „familial combined hyperlipidemia“ nach Fredrickson HLP Typ 2b) sind die Triglyceride und das LDL-Cholesterin erhöht sowie das HDL-Cholesterin oft erniedrigt. Es hat meist eine polygene Grundlage und ist häufig mit einem Diabetes mellitus oder einem metabolischen Syndrom assoziiert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige, koronare Herzerkrankung. Die Diagnose basiert in der Regel auf laborchemischen Analysen und erfordert keine genetische Testung.

4.3.5.4 Lipoprotein(a). Die Serumspiegel von Lipoprotein(a) sind zu > 90% genetisch determiniert. Laut den ESC/EAS-Leitlinien [163] sollte eine Lp(a)-Messung mindestens einmal im Leben einer erwachsenen Person in Erwägung gezogen werden, um Personen mit sehr hohen erblichen

Tab. 20 Klinische Aspekte einiger Dyslipidämien				
Erkrankung	Lipid-, Organphänotyp	Häufigkeit	Implikation eines pathogenen Genbefundes	
			Diagn.	Therapeutisch, prognostisch
Hyperbetalipoproteinämien (ApoB ↑)				
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDL-C >190 mg/dl Atherosklerose, Aortenstenose, Xanthelasma, Xanthome, Arcus lipoides	Monogen: 1:250	+++	+++ Statine, Ezetrol, PCSK9-Antikörper/„antisense“, Apherese
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	TG >200 mg/dl, LDL-C > 170 mg/dl (HDL-C < 40 mg/dl) Atherosklerose	Polygen:1:200 Monogen: < 1:10.000	–	– Diät, Statine, Ezetrol, PCSK9-Antikörper/„antisense“
Sitosterolämie	β-Sitosterol >8 mg/dl, Campesterol >10 mg/dl Atherosklerose, Xanthome	Monogen: 1:200.000	++	++ Diät, Ezetrol, Statine
Cholesterinester-Speicherkrankheit (Wolman-Krankheit)	LDL-C ↑ Hepatomegalie	Monogen: 1:175.000	+	++ Sebelipase alfa (rekombinanter humaner Enzymersatz für die saure lysosomale Lipase)
Isolierte Hypertriglyceridämie				
Familiäre Chylomikronämie	TG >500 mg/dl Pankreatitis, abdominale Schmerzen, Hepatomegalie, Splenomegalie, Xanthome	Polygen: 1:1000 Monogen: < 1:10.000	++	++ Diät, Alkoholrestriktion, Omega-3-Fettsäuren, Fibrate, APOC3-, ANGPTL3-„antisense“ (in klinischer Erprobung)
Sonstige Dyslipidämien				
Lipoprotein(a)-Erhöhung	Lp(a) >100 mg/dl Atherosklerose, Aortenstenose	Monogen: 1:50	–	– PCSK9-Antikörper/„antisense“, Apherese Lp(a)-„antisense“
Hypoalpha-Lipoproteinämie	HDL-C <20 mg/dl „Fish eye disease“, Niereninsuffizienz	Monogen: < 1:10.000	–	–
Hypobeta-Lipoproteinämie	LDL-C <40 mg/dl	Monogen: < 1:10.000	–	+ Substitution fettlöslicher Vitamine
LDL-C Low-density-Lipoprotein-Cholesterin, HDL-C High-density-Lipoprotein-Cholesterin, TC Gesamtcholesterin, TG Triglyceride				

Lp(a)-Werten zu identifizieren, da diese ein hohes Risiko für die KHK tragen.

Eine genetische Testung hat nach aktuellem Kenntnisstand keinen Einfluss auf die klinische Beurteilung und wird daher derzeit in der Routine nicht empfohlen, da die Lp(a)-Serumwerte die genetische Disposition hinreichend reflektieren.

4.3.5.5 Weitere seltene, monogene Dyslipidämien. Die monogenen Störungen des Lipidstoffwechsels sind mit Ausnahme der FH in der Regel rezessiv, wie beispielsweise das familiäre Chylomikronämiesyndrom (FCS), die Sitosterolämie [270] sowie ein Mangel an lysosomaler Lipase. Auch diese Dyslipidämien können mit syndromalen Veränderungen (kardiovaskuläres, gastrointestinales und neurovegetatives System sowie Augen, Haut etc.) einhergehen (■ Tab. 20; [39]). Bei Serumspiegeln >99. Perzentile, Organpathologien sowie dem Vorliegen einer entsprechenden Familienanamnese besteht die Indikation für eine genetische Testung.

Besondere Beachtung bei der Indikationsstellung ergibt sich bei Nachweis einer Mutation, die die Therapie ändern könnte. So ist eine Reihe von gezielten Therapien für seltene genetische Dyslipidämien in der Entwicklung bzw. bereits zugelassen worden (■ Tab. 21). Eine frühzeitige Diagnose kann erheblichen Nutzen in der Prävention dieser Organmanifestationen mit sich bringen.

Aufgrund der begrenzten Zahl der betroffenen Gene bieten sich bei Verdacht auf eine monogene Störung des Lipidstoffwechsels Panelsequenzierungen an. Randomisierte Studien zur Indikationsstellung für Gentests für Dyslipidämien gibt es allerdings nicht.

Empfehlungen FH

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wird die Bestimmung von LDL-C- und Lp(a)-Werten im Serum mindestens einmal im Erwachsenenalter empfohlen. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Bei Patienten mit der Diagnose einer FH (DLCN >8 Punkte) sind eine Überweisung an einen FH-Spezialisten und eine molekulargenetische Untersuchung indiziert und sollten durchgeführt werden. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine Überweisung an einen FH-Spezialisten und eine molekulargenetische Untersuchung bei Patienten mit einer wahrscheinlichen Diagnose einer FH (DLCN 5 bis 8 Punkte) sind sinnvoll und können durchgeführt werden. (Klasse-IIA-Indikation, Evidenzstufe C)

Ein Kaskadenscreening mittels Heterozygotendiagnostik bei biologischen Verwandten ersten und höheren Grades von Patienten mit einer genetischen FH-Diagnose ist indiziert und sollte durchgeführt werden. (Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Die Bestimmung von polygenen Risiko-Scores (PRS) bei erhöhten LDL-C- oder Lp(a)-Werten wird derzeit nicht empfohlen. (Klasse-III-Indikation, Evidenzstufe C)

Tab. 21 Genetische Aspekte einiger Dyslipidämien			
Erkrankung	Core-Gene (Sensitivität > 1%)	Gene	Referenz
Familiäre Hypercholesterinämie	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	<i>LDLRAP1</i> (autosomal-rezessiv) <i>PRS</i>	[61, 197]
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (Dysbetalipoproteinämie)	–	<i>APOB, LDLR, LPL</i> <i>PRS</i>	[104]
Sitosterolämie	<i>ABCG5, ABCG8</i>	–	[104]
Cholesterinester-Speicherkrankheit	<i>LIPA</i>	–	[46]
Familiäres Chylomikronämiesyndrom	–	<i>LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIIIBP1</i> <i>PRS</i>	[104]
Hyperlipoproteinämie (a)	<i>LPA</i>	–	[163]
(Hypo-)Abeta-Lipoproteinämie	–	<i>MTTP, APOB, PCSK9, SAR1B</i> <i>PRS</i>	[104]
Hypo-alpha-Lipoproteinämie	–	<i>ABCA1, APOA1, LCAT</i> <i>PRS</i>	[104]

Eine ClinGen-Kuration der Gene erfolgte bislang nicht
PRS additiver, polygener Risikoscore (PRS) verfügbar

4.3.6 Polygenes Risiko und genetische Risiko-Scores

4.3.6.1 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS). Im menschlichen Genom findet sich millionenfach der Austausch einzelner Basenpaare, sog. „**single nucleotide polymorphism**“ (SNPs) oder „**single nucleotide variation**“ (SNV). Der überwiegende Teil der SNPs ist in der nicht kodierenden Sequenz des Genoms lokalisiert und funktionell neutral (> 99%); nur ein geringer Teil hingegen ist in der kodierenden Sequenz lokalisiert und geht u. U. mit einer Veränderung der Aminosäuresequenz (nichtsynonymer SNP/SNV) einher. Die meisten funktionell wirksamen SNPs nehmen Einfluss auf die Genexpression und können so auch medizinisch Bedeutung erlangen.

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden oft viele tausend Erkrankte und Kontrollen genotypisiert und Differenzen der Allelfrequenzen der SNPs statistisch ausgewertet. Für nahezu alle kardiovaskulären Phänotypen wie Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Lipide, Adipositas, Suchtverhalten wie Rauchen, linksventrikuläre Hypertrophie), EKG-Veränderungen (z. B. QT-Intervall) und Erkrankungen (Arteriosklerose, KHK, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Schlaganfall) bestehen Assoziationen mit zahlreichen SNPs, d. h. Allele erhöhen die Wahrscheinlichkeit, ein

solches Merkmal zu entwickeln. Als genomweit signifikant assoziiert gilt ein SNP, wenn das Signifikanzniveau für die Phänotypassoziation (Kontrollen vs. Patienten) $p < 5 \cdot 10^{-8}$ unterschreitet [201].

Die wissenschaftliche Bedeutung dieser Befunde ergibt sich daraus, dass die Assoziationen Rückschlüsse auf die beteiligten Gene und damit auf die Mechanismen bei der Krankheitsentstehung erlauben. Dies macht man sich in sog. mendelschen Assoziationsstudien zunutze, die für Risikomarker deren Kausalität bei der Krankheitsentstehung überprüfen. So sind beispielsweise die Gene (z. B. LDL-Rezeptor, PCSK9, lösliche Guanylylcyclase), welche den Ansatz für Medikamente (Statine, PCSK9-Antikörper, sGC-Aktivatoren) liefern, allesamt in den GWAS-Analysen mit den entsprechenden Erkrankungen (KHK, arterielle Hypertonie) assoziiert, was deren funktionelle Bedeutung bei der Krankheitsentstehung und die Sinnhaftigkeit der therapeutischen Modulation unterstreicht.

4.3.6.2 Polygene Risiko-Scores (PRS).

Insbesondere das Risiko für häufige Erkrankungen wird wesentlich durch die hohe (gleichzeitige) Anzahl von Risikoallelen im menschlichen Genom determiniert (sog. „**common disease-common variants hypothesis**“). So trägt ein jeder Mensch hunderte, genomweit signifikant assoziierte Risikoallele für die KHK in sich,

deren Effekte in Summe die Grundlage für die Ausbildung einer Erkrankung legen.

Die Anzahl der Risikoallele bzw. deren summierte Effektstärken sind normalverteilt, wobei der Unterschied in der Anzahl der Risikoallele pro Person in unserer Bevölkerung eher gering ist (maximal 20% – in Übereinstimmung mit der „**genetic sampling theory**“). Trotzdem ergeben sich interindividuelle Unterschiede, da sich die Effekte der Risikoallele multiplikativ verstärken, was eine exponentielle Zunahme des Risikos mit steigender Zahl der Risikoallele zur Folge hat. Hierdurch ergeben sich insbesondere am oberen Ende der gaußschen Verteilungskurve eines polygenen Risiko-Scores (PRS) klinisch relevante Unterschiede für das Risiko, eine Erkrankung zu erleiden. So ist das Risiko in der Lebensspanne für eine KHK, Vorhofflimmern oder einen Schlaganfall auszubilden, in der 10. Dezile der Verteilungskurve etwa 3fach höher als in der 1. Dezile. Ebenso gilt für quantitative Phänotypen, dass eine hohe Zahl an entsprechenden Risikoallelen von klinischer Relevanz sein kann. Beispielsweise entsteht das klinische Bild einer familiären Hypercholesterinämie (FH) häufiger durch eine hohe Zahl von häufigen Risikoallelen, die jeweils LDL-Cholesterin um einen kleinen Wert erhöhten, als durch eine klassische Mutation in einem der 3 Hauptgene.

Obwohl die Effekte vieler Risikoallele zweifelsfrei nachgewiesen sind, bleibt die klinische Bewertung einer individuellen SNP-Genotypisierung im Augenblick nicht abschließend definiert. Insbesondere bei bereits manifesten Erkrankungen (z. B. KHK, Vorhofflimmern, Schlaganfall etc.) ergibt sich derzeit für eine Sekundärprävention kein klinischer Nutzen aus einer Genotypisierung.

In der Primärprävention konnte gezeigt werden, dass sich die Krankheitsprädition für Teile der Population mittels eines polygenen Risiko-Scores verbessern lässt (KHK, Brustkrebs, Prostatakrebs etc.). Große Teile der Bevölkerung sind davon allerdings ausgeschlossen, da die Anzahl der Risikoallele pro Person nur gering variiert. So konnte für den Herzinfarkt eine Reklassifikation in eine höhere (oder niedrigere) Risikogruppe mittels Genotypisierung bei etwa 5–10% der Probanden erreicht werden. Zudem amplifiziert ein hoher genetischer Risiko-

Tab. 22 Cytochrom-P450-Isoformen und Substrate (Auswahl). (Quellen: [117–120])	
Cytochrom P450 Familie: CYP1,2, ... Subfamilie: A, B, ... Isoform: 1,2, ...	Substrat/Medikament
	Cytochrom-Inhibitor: (–) Cytochrom-Induktor: (+)
CYP1A2 (10% des CYP-Gehaltes)	Clopidogrel, Estradiol, Haloperidol, Lidocain, Mexiletin (auch: CYP1A1), Propranolol, Triamteren, Verapamil, s-Warfarin
	Ticlopidin (–), Lidocain (–), Mexiletin (–), Nifedipin (–) Brokkoli (+), Rosenkohl (+), Insulin (+), Johanniskraut (+), gegrilltes Fleisch (+), Tabakrauch (+)
CYP2C8	Treprostinil
CYP2C9	Clopidogrel, Fluvastatin, Glibenclamid (aktiver Metabolit), Glimepirid (aktiver Metabolit), Glipizid, Irbesartan, Lesinurad, Losartan, Olodaterol, Phenprocoumon, Phenytoin, Rosiglitazon, Torasemid (auch: CYP2C8, CYP2C19), s-Warfarin
	Amiodaron (–), Clopidogrel (–), Fluvastatin (–), Grapefruit (–), Lovastatin (–) Johanniskraut (+)
CYP2C19	Substrate: u. a. ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel; inaktive Vorstufen) Clopidogrel (Aktivierung), Labetalol, Phenytoin, Progesteron, Propranolol, r-Warfarin, Mavacamtem
	Inhibitoren: u. a. Protonenpumpenhemmer Ticlopidin (–), Grapefruit (–), orale Antikonzeptiva (–) Johanniskraut (+), Prednisolon (+)
CYP2D6 (20–30% aller Medikamente)	Substrate: u. a. trizyklische Antidepressiva, Betablocker, SSRI, Antipsychotika, Opioide Alprenolol, Atenolol, Betaxolol, Captopril, Carvedilol, Encainid, Flecainid, Labetalol, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Pindolol, Progesteron, Propafenon, Propranolol, Timolol
	Substrate: u. a. SSRI Amiodaron (–), Chinidin (–), Ticlopidin (–)
CYP3A4 (30% des CYP-Gehaltes) CYP3A5 CYP3A7	Substrate: u. a. Statine, Benzodiazepine, Ethinylestradiol, Fentanyl, Gerinnungshemmer (Phenprocoumon, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban; NOAKs) Amlodipin, Atorvastatin, Chinidin, Clopidogrel, Diltiazem, Eplerenon, Estradiol, Felodipin, Ivabradin, Lercanidipin, Lidocain, Lovastatin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Progesteron, Salmeterol, Sildenafil, Simvastatin, Testosteron, Verapamil
	Inhibitoren: u. a. Calciumantagonisten, Grapefruitsaft Amiodaron (–), Diltiazem (–), Grapefruit (–), Verapamil (–) Glukokortikoide (+), Johanniskraut (+), Phenytoin (+), Pioglitazon (+), Troglitazon (+)

Score die Effekte der traditionellen Risikofaktoren, sodass eine verbesserte Diskriminierung des Risikos zusätzlich zu den etablierten Scores (z. B. Framingham Risk Score, Euro Score) möglich ist.

Besteht seitens des Patienten der Wunsch auf eine präzise Ermittlung des genetischen Risikos, kann nach Aufklärung über die Möglichkeiten und Limitationen des jeweiligen PRS eine genetische Testung diesbezüglich zur Ermittlung des polygenen Risikos erfolgen. Die Auswertung sollte unter Berücksichtigung der klassischen Risikofaktoren bzw. eines konventionellen Risiko-Scores erfolgen. Es ist zu beachten, dass PRS bevölkerungsspezifisch erhoben wurden und daher heutzutage noch nicht auf Personen mit Herkunft außerhalb Europas anwendbar sind.

Allerdings werden die Genotypisierung und die Bestimmung des genetischen Risikos aktuell nicht von den Krankenkassen übernommen.

Empfehlung PRS

Bei informierten und entsprechend aufgeklärten Patienten mit Wunsch zur Abschätzung des multifaktoriellen, individuellen Risikos, z. B. für eine koronare Herzerkrankung, einen Schlaganfall oder Vorhofflimmern, kann die Bestimmung des Risikos mittels eines polygenen Risiko-Scores (PRS) im Einzelfall erwogen werden. Diese genetischen Analysen werden nur an wenigen Zentren angeboten und stellen im Moment keine Kasernenleistung dar.

(Klasse-IIb-Indikation, Evidenzstufe C)

Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung besteht keine Indikation zur Bestimmung des genetischen Risikos mittels PRS.

(Klasse-III-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.7 Pharmakogenetik und kardiovaskuläre Medikamente

Die Enzyme der Cytochrom(CYP)-P450-Familie spielen im Metabolismus bzw. der Biotransformation bei einer Vielzahl von (kardiovaskulären) Medikamenten, endogenen Substraten und Fremdstoffen (Xenobiotika) eine wichtige Rolle.

Von 57 bekannten CYP-Genen sind 12 für den Arzneimittelmetabolismus (Genfamilien 1–3, jeweils 40–55% Aminosäuresequenzhomologie) relevant. Die Aktivität und Expression der CYP-Enzyme (hauptsächlich in der Leber, aber auch in anderen Organen, insbesondere im Darm) wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst und hat damit unmittelbaren Einfluss auf Therapiewirkung, Verträglichkeit/Nebenwirkung, Medikamentendosierung und zudem Medikamenteninteraktion. Die Bedeutung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Arzneimittelwirkungen wurde bereits in einer Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) thematisiert [12, 14].

Im CYP-Gehalt machen die Isoform CYP3A4 etwa 30%, die Isoform CYP1A2 ca. 10%, die CYP2C-Subfamilie ca. 30% und die CYP2A6-, CYP2B6- und CYP2D6-Isoform zusammen ca. 10–15% des gesamten CYP450-Gehaltes aus.

Das CYP2D6-Enzym ist am Metabolismus von ca. 20–30% der gebräuchlichsten Arzneistoffe, wie z. B. Psychopharmaka,

Neuroleptika und Betablocker, beteiligt. Verschiedene Varianten im *CYP2D6*-Gen führen zu einer reduzierten Enzymaktivität, wodurch unter Normdosierung unerwünschte Arzneimittelreaktionen auftreten können. Der Anteil des „langsamen Metabolisierertyps“ innerhalb der mitteleuropäischen Bevölkerung beträgt ca. 7%, der des „intermediären Metabolisierertyps“ ca. 40%. Dosisempfehlungen zu verschiedenen Wirkstoffen können den sog. CPIC, CPNDS und DPWG Guidelines [2] entnommen werden.

Allelvarianten im *CYP2C9*-Gen mit einer verminderten Enzymaktivität (Allele *CYP2C9*2* und *CYP2C9*3*) sind ebenfalls häufig (Anteil des „langsamen Metabolisierertyps“ ca. 4%, Anteil des „intermediären Metabolisierertyps“ ca. 30%) und bedingen u.U. eine Dosisreduktion eines metabolisierten Therapeutikums.

Das Enzym *CYP2C19* ist am oxidativen Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe beteiligt und stellt zudem einen alternativen Stoffwechselweg für *CYP2D6*-Substrate dar. Allelische Varianten führen entweder zu einem Verlust, einer Verminderung oder einer Steigerung der Enzymaktivität. In ca. 25% sind *CYP2C19*-Allele in der allgemeinen Bevölkerung bekannt, die zu einer herabgesetzten Enzymaktivität führen und somit entweder unter Normdosierung unerwünschte Arzneimittelreaktionen bedingen oder im Falle von Clopidogrel durch die fehlende Prodrug-Aktivierung zu einer verminderten Therapiewirkung führen. In 3% der Bevölkerung liegen homozygote oder compound-heterozygote Allele (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*) in der allgemeinen Bevölkerung vor, die zu einer Clopidogrel-Non-Response führen.

Zusätzlich gibt es für nahezu alle Cytochrom-P450-Enzyme spezifische Wirkstoffe (Medikamente, Nahrungsmittel etc.), epigenetische und nichtgenetische modulierende Faktoren (Geschlecht, Alter, Fettverteilung, Körpergewicht, Leberfunktion, -volumen und -perfusion, Koerkrankungen, Umweltfaktoren), die spezifisch die Cytochrom-P450-Aktivität hemmen oder auch induzieren können.

In **Tab. 22** sind exemplarisch Medikamente der kardiovaskulären Medizin und ihre Cytochrom-P450-Verstoffwechslung aufgelistet. Die Liste ist dabei insbesondere unter Berücksichtigung der vielen anderen

Medikamente aus anderen Indikationsgebieten unvollständig; es wird für weitere Informationen zu Medikamenteninteraktionen [48, 287] u.a. auf die Quellen der Tabelle verwiesen.

In pharmakogenetischer Hinsicht sind zusätzlich zur Varianz in Genen der Cytochrom-P450-Familie ebenfalls Allelvarianten bzw. Haplotypen im **VKORC1-Gen** (kodiert eine Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, zur endogenen Reaktivierung von Vitamin K erforderlich) relevant.

Die Verfügbarkeit von reduziertem Vitamin K ist von besonderer Bedeutung für mehrere Gerinnungsfaktorproteine (z.B. Faktor VII, Faktor IX und Faktor X), die es als Kofaktor benötigen, da z.B. Individuen mit beschleunigtem Cumarin-Stoffwechsel (schnelle „Metabolisierer“) bzw. mit einem verzögerten Cumarin-Stoffwechsel (langsame „Metabolisierer“) eine erhöhte Gefahr von Nebenwirkungen (z.B. schwere Blutungsreaktionen) haben können. Mehrere Studien in unabhängigen Populationen haben die Bedeutung der genetischen Variation von *VKORC1* gezeigt, und es wurden einige wichtige Polymorphismen (Allele) und Haplotypen definiert [22].

Empfehlung Cytochrom

Bei klinischen Hinweisen auf eine erhöhte Medikamentenunverträglichkeit oder einer möglichen Medikamenteninteraktion kann im Einzelfall eine präparatspezifische Cytochrom-Genotypisierung erwogen werden, wenn der Verdacht auf einen Metabolisierungsdefekt besteht.

(Klasse-IIB-Indikation, Evidenzstufe C)

4.3.8 Molekulare Autopsie (postmortale molekulargenetische Untersuchungen)

Die Durchführung von postmortalen molekulargenetischen Untersuchungen (sog. molekulare Autopsie) dient dazu, insbesondere bei ungeklärten kardiovaskulären Todesfällen, aber auch bei Todesfällen aufgrund einer erblichen Herz- und Gefäßerkrankung eine molekulare Ursache zu identifizieren.

Diese ist sowohl für Angehörige und beteiligte Ärzte, aber aufgrund der potenziellen Erblichkeit für weitere biologische Verwandte im Sinne einer Merkmalsträgerschaft und weiteren Prävention relevant.

Die Indikation bzw. Empfehlung zur Durchführung einer molekularen Autopsie wird dabei im Rahmen einer klinischen oder rechtsmedizinischen Obduktion durch den jeweiligen Obduzenten gestellt. Eine molekulare Autopsie kann darüber hinaus auch durch die bis zuletzt behandelnden Ärzte (intra-/extrahospital) veranlasst werden.

Vor einer solchen Untersuchung ist die Einwilligung eines Toten-Sorgeberechtigten erforderlich; bei rechtsmedizinischen Obduktionen muss ggf. die staatsanwaltliche Freigabe des Leichnams erfolgt sein.

Als Untersuchungsmaterial können eine Blutprobe, bereits isolierte DNA, Gewebeprobe, tiefgefrorenes Gewebematerial und u. U. auch eine Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete (FFPE) Gewebeprobe Verwendung finden.

In einem aktuellen Konsensuspapier, aber auch in internationalen Empfehlungen sind Rahmenbedingungen und Vorgehensweise im Umfeld einer molekularen Autopsie beschrieben [245].

Empfehlung SCD

Im Fall eines ungeklärten Todesfalles (SD, SADS, SCD, SUDS, SIDS) bei einem Patienten unter 40 Jahren ist eine postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie) im Rahmen der Obduktion bzw. einer postmortalen Stufendiagnostik sinnvoll und kann durchgeführt werden, wenn zuvor alle durchgeführten Untersuchungen einschließlich der kardiopathologischen Untersuchungen keinen Hinweis auf die Ursache des Todes ergeben haben.

Im Fall eines Todesfalles, wo im Rahmen der Obduktion Hinweise auf eine erbliche Herz- oder Gefäßerkrankung bestehen, sollte ebenfalls eine postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie) erwogen werden.

(Klasse-IIA-Indikation, Evidenzstufe C)

Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung der biologischen Verwandten eines verstorbenen Patienten mit ungeklärtem, kardiovaskulärem Todesfall oder mit einer erblichen Herz- und Gefäßerkrankung an einem Referenzzentrum ist sinnvoll und sollte durchgeführt werden.

(Klasse-I-Indikation, Evidenzstufe C)

Anhang

Abkürzungen	
<i>ACMG</i>	American College of Medical Genetics and Genomics
<i>AHF</i>	Angeborener Herzfehler
<i>ARVC</i>	Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
<i>ASD</i>	Vorhofseptumdefekt
<i>ASS</i>	Atrial stand still
<i>ATS</i>	Andersen-Tawil-Syndrom
<i>A(U)CM</i>	Arrhythmogene (unklassifizierte) Kardiomyopathie
<i>AVB</i>	Atrioventrikulärer Block
<i>AVSD</i>	Vorhof-Kammer-Septumdefekt
<i>BÄK</i>	Bundesärztekammer
<i>BAV</i>	Bikuspide Aortenklappe
<i>Bp</i>	Basenpaare
<i>BRU, BRGDA</i>	Brugada-Syndrom
<i>BVDH</i>	Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V.
<i>CCD</i>	Cardiac conduction disease
<i>CFC</i>	Kardiofaziokutanes Syndrom
<i>CGH</i>	Comparative genome hybridization
<i>ClinGen</i>	Clinical Genome Resource; https://www.clinicalgenome.org/
<i>CNV</i>	Copy number variation
<i>CoA</i>	Coarctatio aortae/CPVT
<i>CPVT</i>	Stressinduzierte, polymorphe ventrikuläre Kammer tachykardie
<i>CYP</i>	Cytochrom P
<i>DCM</i>	Dilatative Kardiomyopathie
<i>dILQTS</i>	Medikamenteninduzierte QT-Intervall-Verlängerung
<i>EDS</i>	Ehlers-Danlos-Syndrom
<i>EFE</i>	Endokardfibroelastose
<i>EKG</i>	Elektrokardiogramm
<i>ERS</i>	Frühes Repolarisationssyndrom
<i>FH</i>	Familiäre Hypercholesterinämie
<i>FISH</i>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
<i>GEKO</i>	Gendiagnostik-Kommission
<i>GenDG</i>	Gendiagnostik-Gesetz
<i>GfH</i>	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
<i>GRS</i>	Genetischer Risiko-Score
<i>GWAS</i>	Genomweite Assoziationsstudie
<i>H(O)CM</i>	Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie
<i>HOS</i>	Holt-Oram-Syndrom
<i>HTAD</i>	Hereditäre Aortenerkrankungen
<i>HTXS</i>	Heterotaxiesyndrom
<i>IAA</i>	Interrupted aortic arch
<i>ICD</i>	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
<i>ID</i>	Identifizier
<i>IVF</i>	Idiopathisches Kammerflimmern

Abkürzungen	
<i>JLNS</i>	Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom
<i>kbp</i>	Kilo-Basenpaare
<i>KHK</i>	Koronare Herzkrankheit
<i>LDL</i>	Lipoprotein niedriger Dichte
<i>LDS</i>	Loeys-Dietz-Syndrom
<i>LJ</i>	Lebensjahr
<i>Lp(a)</i>	Lipoprotein(a)
<i>LQTS</i>	Langes QT-Syndrom
<i>LVH</i>	Linksventrikuläre Hypertrophie
<i>LVNC</i>	Non-compaction-Kardiomyopathie
<i>LVOTO</i>	Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
<i>M.</i>	Morbus
<i>Mbp</i>	Mega-Basenpaare
<i>MFS</i>	Marfan-Syndrom
<i>MGPS</i>	Multi-Gen-Panelsequenzierung
<i>MLPA</i>	Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
<i>MMVP</i>	Myxomatöser Mitralklappenprolaps
<i>MonDO</i>	Monarch Disease Ontology
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomographie
<i>MVP</i>	Mitralklappenprolaps
<i>MVPS</i>	Mitralklappenprolapsyndrom
<i>NCBI</i>	National Center for Biotechnology Information
<i>NCCM</i>	Non-compaction-Kardiomyopathie
<i>NGS</i>	Next-Generation-Sequenzierung
<i>NS</i>	Noonan-Syndrom
<i>ns</i>	nicht-synonym
<i>OMIM</i>	Online Mendelian Inheritance of Man
<i>PA</i>	Pulmonalatresie
<i>PCCD</i>	Progressive cardiac conduction disease
<i>PPCM</i>	Peripartum-Kardiomyopathie (Schwangerschaftskardiomyopathie)
<i>QMS</i>	Qualitätsmanagementsystem
<i>RCM</i>	Restriktive Kardiomyopathie
<i>RR</i>	Relatives Risiko
<i>SADS</i>	Sudden arrhythmic death syndrome
<i>SCA</i>	Überlebter plötzlicher Herztod, „sudden cardiac arrest“
<i>SCD</i>	Plötzlicher Herztod, „sudden cardiac death“
<i>SIDS</i>	Plötzlicher Kindstod, „sudden infant death syndrome“
<i>SNP</i>	Single nucleotide polymorphism
<i>SNV</i>	Single nucleotide variation
<i>SQTS</i>	Kurzes QT-Syndrom
<i>SUDS</i>	Plötzlicher unerwarteter Herztod, „sudden unexpected death syndrome“

Abkürzungen	
<i>SUNDS</i>	Plötzlicher unerwarteter nächtlicher Herztod, „sudden unexpected nocturnal death syndrome“
<i>TAAD</i>	Thorakales Aortenaneurysma und Dissektion
<i>TES</i>	Targeted-exome-Sequenzierung
<i>TOF</i>	Fallot-Tetralogie
<i>TS</i>	Timothy-Syndrom
<i>TTE</i>	Transthorakale Echokardiographie
<i>VCFS</i>	Velokardiofaziales Syndrom
<i>vEDS</i>	Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom
<i>VSD</i>	Ventrikelseptumdefekt
<i>VUS</i>	Variante unklarer Signifikanz
<i>WBS</i>	Williams-Beuren-Syndrom
<i>WES</i>	Whole-exome-Sequenzierung
<i>WGS</i>	Whole-genome-Sequenzierung
<i>WPW</i>	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Tab. 23 Richtlinien und Empfehlungen		
	Jahr	Referenz
HRS/EHRA/APHRS Expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited <i>primary arrhythmia syndromes</i>	2013	[220]
Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of <i>sudden cardiac death</i>	2015	[218]
Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen	2015	[247]
Basic concepts and potential applications of genetics and genomics for cardiovascular and stroke clinicians: A scientific statement from the American Heart Association	2015	[193]
Guidelines for <i>diagnostic next-generation sequencing</i>	2016	[172]
Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gem. § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG	2016	[12]
Enhancing literacy in cardiovascular genetics: A scientific statement from the American Heart Association	2016	[188]
Recommendations for <i>reporting of secondary findings</i> in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics	2017	[134]
Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken	2017	[14]
AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with <i>ventricular arrhythmias</i> and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary	2017	[8]
S2k-Leitlinie <i>Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung</i>	2018	[16]
S1-Leitlinie: <i>Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren</i> der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation-Sequencing	2018	[15]
ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with <i>bradycardia and cardiac conduction delay</i>	2018	[148]
<i>Genetic evaluation of cardiomyopathy</i> : A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)	2018	[107]
Genetic Basis for <i>Congenital Heart Disease</i> revisited: A scientific statement from the American Heart Association	2018	[213]
Clinical genetic testing for <i>familial hypercholesterolemia</i> : JACC Scientific Expert Panel	2018	[268]
European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of <i>sudden cardiac death</i>	2019	[76]
HRS Expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of <i>arrhythmogenic cardiomyopathy</i>	2019	[277]
Establishment of specialized <i>clinical cardiovascular genetics programs</i> : Recognizing the need and meeting standards. A scientific statement from the American Heart Association	2019	[6]
<i>Genetic testing</i> for inherited cardiovascular diseases: A scientific statement from the American Heart Association	2020	[192]
AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with <i>hypertrophic cardiomyopathy</i>	2020	[206]
HRS/APHRS Expert consensus statement on the <i>investigation of descendents</i> with unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families	2021	[266]
ESC Guidelines for the management of <i>adult congenital heart disease</i>	2020	[27]
Konsensuspapier DGK, DGPK, GFH, DGP, DGRM Postmortale molekulargenetische Untersuchungen (<i>Molekulare Autopsie</i>) bei kardiovaskulären und bei ungeklärten Todesfällen	2021	[245]
Recommendations for <i>reporting of secondary findings</i> in clinical exome and genome sequencing, 2021 update (ACMG SF v3.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics	2021	[185]
EHRA/HRS/APHRS/LAHR Expert consensus statement on the state of <i>genetic testing</i> for cardiovascular diseases	2022	[303]
Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG	2022	[13]
ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death	2022	[312]
2022 ACC/AHA Guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/ American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines	2022	[122]

Tab. 24 ClinGen-Gene mit „limited disease evidence“ (potenzielle Krankheitsgene) [229]		
Hereditäre Arrhythmien		
Brugada-Syndrom ^b	(<i>GSTM3</i>)	[113, 131]
LQTS (nicht-syndromale Form)	<i>KCNE1, KCNJ2, CAV3</i>	[4]
CPVT	<i>ANK2, KCNJ2, PKP2, SCN5A</i>	[291]
SQTS ^b	<i>CACNA1C^b, CACNA2D1^b, CACNB2^b, SLC22A5^b, SCN5A^b</i>	[291]
Hereditäre Kardiomyopathien (nicht-syndromal/syndromal)		
ARVC, ACM	<i>CDH2, CTNNA3, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL3, SCN5A, TGFB3, TJP1, TTN</i>	[124]
DCM	<i>ABCC9, ANKRD1, CSRP3, CTF1, DSG2, DTNA, EYA4, GATAD1, ILK, LAMA4, LDB3, MYBPC3, MYH6, MYL2, MYPN, NEBL, NKX2-5, OBSCRN, PLEKHM2, PRDM16, PSEN2, SGCD, TBX20, TCAP, TNNI3K</i>	[130, 176]
HCM	<i>ANKRD1, CALR3, KLF10, MYH6, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEXN, PDLIM3, RYR2, TCAP, TRIM63 (AR^a), TTN, VCL</i>	[121]
NCCM/LVNC	Keine ClinGen-Evaluation (140 Gene; s. Referenz)	[235]
RCM	Keine ClinGen-Evaluation	–
Hereditäre Aortopathien (nicht-syndromal/syndromal)		
HTAD	„Limited“: <i>CBS, COL4A3, PKD1, PKD2</i> „Uncertain“: <i>BGN, FOXE3 (AAT11), HCN4, MAT2A, MFAP5 (AAT9), SMAD2, TGFB3</i>	[230]
Stand: Herbst 2022, Änderungen durch neue Erkenntnisse möglich Andere veröffentlichte Gene für die jeweiligen Erkrankungsgruppen, die nach ClinGen-Kuration entweder als „disputed“, „refused“ oder „no known disease relationship“ eingestuft wurden, sind nicht gelistet ClinGen-Definition LIMITED: „Limited evidence to support this gene-disease relationship. Although more evidence is needed to support a causal role, no convincing evidence has emerged that contradicts the gene-disease relationship.“ <i>Von 18 möglichen Punkten der Klassifikationskriterien wurden weniger als ≤ 6 erreicht</i> ^a Expertenmeinung ^b Publizierte Gene wurden meist als „disputed“ eingestuft. Gen nicht evaluiert		



Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. E. Schulze-Bahr
 Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Spezialambulanz für Patienten mit familiären Herzerkrankungen, Universitätsklinikum Münster (UKM) Albert-Schweitzer Campus 1 (Gebäude D3), 48149 Münster, Deutschland
 eric.schulze-bahr@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Literatur

1. Aalberts JJ, Thio CH, Schuurman AG et al (2012) Diagnostic yield in adults screened at the Marfan outpatient clinic using the 1996 and 2010 Ghent nosologies. *Am J Med Genet A* 158A:982–988
2. Abdullah-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M et al (2020) Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx guidelines. *Front Pharmacol* 11:595219
3. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al (2011) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the heart rhythm society (HRS) and the European heart rhythm association (EHRA). *Heart Rhythm* 8:1308–1339
4. Adler A, Novelli V, Amin AS et al (2020) An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation* 141:418–428

5. Ahamed H, Balegadda AV, Menon S et al (2020) Phenotypic expression and clinical outcomes in a South Asian PRKAG2 cardiomyopathy cohort. *Sci Rep* 10:20610
6. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ et al (2019) Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: recognizing the need and meeting standards: a scientific statement from the American heart association. *Circ Genom Precis Med* 12:e54
7. Al-Azaam B, Darbar D (2021) Atrial fibrillation in inherited channelopathies. *Card Electrophysiol Clin* 13:155–163
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ et al (2018) 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 72:e91–e220
9. Alankarage D, Ip E, Szot JO et al (2019) Identification of clinically actionable variants from genome sequencing of families with congenital heart disease. *Genet Med* 21:1111–1120
10. Albornoz G, Coady MA, Roberts M et al (2006) Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 82:1400–1405
11. Anderson RH, Jensen B, Mohun TJ et al (2017) Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? *Can J Cardiol* 33:747–757
12. Robert Koch-Institut (2017) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60:472–475
13. Anonymous (2022) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. *Bundesgesundheitsbl* 65:963–968
14. Anonymous (2017) Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60:923–927
15. Anonymous (2018) S1 Leitlinie: Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing. *medgen* 30:278–292
16. Anonymous (2019) S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *medgen* 30:469–522
17. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ et al (2016) J-wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm* 32:315–339
18. Arbustini E, Behr ER, Carrier L et al (2022) Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 43:1901–1916
19. Arbustini E, Favalli V, Narula N et al (2016) Left ventricular noncompaction: a distinct genetic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 68:949–966
20. Arking DE, Pulit SL, Crotti L et al (2014) Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet* 46:826–836
21. Arnaud P, Hanna N, Benarroch L et al (2019) Genetic diversity and pathogenic variants as

- possible predictors of severity in a French sample of nonsyndromic heritable thoracic aortic aneurysms and dissections (nshTAAD). *Genet Med* 21:2015–2024
22. Asimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R et al (2021) Warfarin dosing algorithms: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 87:1717–1729
 23. Aung N, Doimo S, Ricci F et al (2020) Prognostic significance of left ventricular noncompaction: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 13:e9712
 24. Baggio C, Gagno G, Porcari A et al (2021) Myocarditis: which role for genetics? *Curr Cardiol Rep* 23:58
 25. Balaji S, Dilorenzo MP, Fish FA et al (2019) Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study. *Heart Rhythm* 16:1462–1467
 26. Barc J, Tardos R, Glinge C et al (2022) Genome-wide association analyses identify new Brugada syndrome risk loci and highlight a new mechanism of sodium channel regulation in disease susceptibility. *Nat Genet* 54:232–239
 27. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV et al (2021) 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 42:563–645
 28. Belbachir N, Portero V, Al Sayed ZR et al (2019) RRAD mutation causes electrical and cytoskeletal defects in cardiomyocytes derived from a familial case of Brugada syndrome. *Eur Heart J* 40:3081–3094
 29. Benrashid E, Ohman JW (2020) Current management of the vascular subtype of Ehlers–Danlos syndrome. *Curr Opin Cardiol* 35:603–609
 30. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A et al (2018) Novel Desmin mutation p.Glu401asp impairs filament formation, disrupts cell membrane integrity, and causes severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 137:1595–1610
 31. Boodhwani M, Andelfinger G, Leipsic J et al (2014) Canadian cardiovascular society position statement on the management of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol* 30:577–589
 32. Bos JM, Theis JL, Tajik AJ et al (2008) Relationship between sex, shape, and substrate in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 155:1128–1134
 33. Bosman LP, Sammani A, James CA et al (2018) Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 15:1097–1107
 34. Bourfiss M, van Vugt M, Alasiri AI et al (2022) Prevalence and disease expression of pathogenic and likely pathogenic variants associated with inherited cardiomyopathies in the general population. *Circ Genom Precis Med* 15:e3704
 35. Braenne I, Kleineck M, Reiz B et al (2016) Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 24:191–197
 36. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ et al (2016) Mutations in FLNC are associated with familial restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat* 37:269–279
 37. Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Klauke B et al (2017) The novel α B-crystallin (CRYAB) mutation p.D109G causes restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat* 38:947–952
 38. Brodehl A, Gerull B (2022) Genetic insights into primary restrictive cardiomyopathy. *J Clin Med* 11(8):2094. <https://doi.org/10.3390/jcm11082094>
 39. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M et al (2020) Genetic testing in dyslipidemia: a scientific statement from the national lipid association. *J Clin Lipidol* 14:398–413
 40. Burke MA, Cook SA, Seidman JG et al (2016) Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 68:2871–2886
 41. Byers PH, Belmont J, Black J et al (2017) Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175:40–47
 42. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W et al (2021) Sudden cardiac death prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a multinational collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 14:e8509
 43. Calloe K, Broendberg AK, Christensen AH et al (2018) Multifocal atrial and ventricular premature contractions with an increased risk of dilated cardiomyopathy caused by a Nav1.5 gain-of-function mutation (G213D). *Int J Cardiol* 257:160–167
 44. Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Lemus X et al (2019) Short QT syndrome: a comprehensive genetic interpretation and clinical translation of rare variants. *J Clin Med* 8(7):1035
 45. Campuzano O, Sanchez-Molero O, Fernandez A et al (2017) Sudden arrhythmic death during exercise: a post-mortem genetic analysis. *Sports Med* 47:2101–2115
 46. Carter A, Brackley SM, Gao J et al (2019) The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: a rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol* 70:142–150
 47. Casas G, Limeres J, Oristrell G et al (2021) Clinical risk prediction in patients with left ventricular myocardial noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 78:643–662
 48. Cascorbi I (2012) Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 109:546–555 (quiz 556)
 49. Castaño A, Drachman BM, Judge D et al (2015) Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev* 20:163–178
 50. Castiglione A, Odening K (2020) QT interval and its prolongation—what does it mean? *Dtsch Med Wochenschr* 145:536–542
 51. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I et al (2014) Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 130:484–495
 52. Chen L, Song J, Chen X et al (2019) A novel genotype-based clinicopathology classification of arrhythmogenic cardiomyopathy provides novel insights into disease progression. *Eur Heart J* 40:1690–1703
 53. Chen X, Barajas-Martinez H, Xia H et al (2021) Clinical and functional genetic characterization of the role of cardiac calcium channel variants in the early repolarization syndrome. *Front Cardiovasc Med* 8:680819
 54. Cheng A, Owens D (2015) Marfan syndrome, inherited aortopathies and exercise: what is the right answer? *Heart* 101:752–757
 55. Chin TK, Perloff JK, Williams RG et al (1990) Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 82:507–513
 56. Chintanaphol M, Orgill BO, Alberson NR et al (2022) Restrictive cardiomyopathy: from genetics and clinical overview to animal modeling. *Rev Cardiovasc Med* 23:108
 57. Chou C, Chin MT (2021) Pathogenic mechanisms of hypertrophic cardiomyopathy beyond sarcomere dysfunction. *Int J Mol Sci* 22:8933
 58. Clemens DJ, Tester DJ, Giudicessi JR et al (2019) International triadin knockout syndrome registry. *Circ Genom Precis Med* 12:e2419
 59. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A et al (2020) Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 319:106–114
 60. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ et al (2019) Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the international calmodulinopathy registry. *Eur Heart J* 40:2964–2975
 61. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al (2014) Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolemia of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J* 35:2146–2157
 62. Daniels MJ, Fusi L, Semsarian C et al (2021) Myosin modulation in hypertrophic cardiomyopathy and systolic heart failure: getting inside the engine. *Circulation* 144:759–762
 63. Das KJ, Ingles J, Bagnall RD et al (2014) Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genet Med* 16:286–293
 64. Demartino RR, Sen I, Huang Y et al (2018) Population-based assessment of the incidence of aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating ulcer, and its associated mortality from 1995 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11:e4689
 65. Diab NS, Barish S, Dong W et al (2021) Molecular genetics and complex inheritance of congenital heart disease. *Genes (Basel)* 12(7):1020. <https://doi.org/10.3390/genes12071020>
 66. Dietz HC, Cutting CR, Pyeritz RE et al (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352:337–339
 67. Doesch C, Tulumen E, Akin I et al (2017) Incremental benefit of late gadolinium cardiac magnetic resonance imaging for risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep* 7:6336
 68. Doisne N, Waldmann V, Redheuil A et al (2020) A novel gain-of-function mutation in SCN5A responsible for multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions. *Hum Mutat* 41:850–859
 69. Dangu JN, Langley SG, Hardy-Wallace A et al (2021) Dilated cardiomyopathy: the role of genetics, highlighted in a family with Filamin C (FLNC) variant. *Heart*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319682>
 70. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V et al (2018) Long-term follow-up of patients with short QT syndrome: clinical profile and outcome. *J Am Heart Assoc* 7:e10073
 71. Ellesoe SG, Workman CT, Bouvagnet P et al (2018) Familial co-occurrence of congenital heart defects follows distinct patterns. *Eur Heart J* 39:1015–1022
 72. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 29:270–276
 73. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A et al (2019) Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 21:955–964
 74. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al (2014) 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hyper-

- trophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35:2733–2779
75. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al (2014) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 35:2873–2926
 76. Fellmann F, van El CG, Charron P et al (2019) European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. *Eur J Hum Genet* 27:1763–1773
 77. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N et al (2020) The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 22:1097–1107
 78. Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A et al (2017) Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Ann Cardiothorac Surg* 6:570–581
 79. Fujii Y, Itoh H, Ohno S et al (2017) A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 14:98–107
 80. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V et al (2016) Idiopathic restrictive cardiomyopathy is primarily a genetic disease. *J Am Coll Cardiol* 67:3021–3023
 81. Gao X, Ye D, Zhou W et al (2022) A novel functional variant residing outside the SCN5A-encoded Nav1.5 voltage-sensing domain causes multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions. *Heart Rhythm Case Rep* 8:54–59
 82. Gati S, Chandra N, Bennett RL et al (2013) Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 99:401–408
 83. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND et al (2014) Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation* 130:475–483
 84. Gelb BD (2016) Genetic discovery for congenital heart defects. In: Nakanishi T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H (Hrsg) Etiology and morphogenesis of congenital heart disease: from gene function and cellular interaction to morphology. Springer, Tokyo, S355–360
 85. Gelb BD, Cave H, Dillon MW et al (2018) ClinGen's RASopathy expert panel consensus methods for variant interpretation. *Genet Med* 20:1334–1345
 86. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al (2011) 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 124:2761–2796
 87. Gerull B, Heuser A, Wichter T et al (2004) Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 36:1162–1164
 88. Gigli M, Merlo M, Graw SL et al (2019) Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 74:1480–1490
 89. Giudicessi JR, Lieve KVV, Rohatgi RK et al (2019) Assessment and validation of a phenotype-enhanced variant classification framework to promote or demote RYR2 missense variants of uncertain significance. *Circ Genom Precis Med* 12:e2510
 90. Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R et al (2015) Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. *Europace* 17:628–634
 91. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD (2011) The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 57:802–812
 92. Gouveia E Melo R, Silva Duarte G, Lopes A et al (2021) Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 34(1):1–16
 93. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL et al (2016) Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American college of medical genetics and genomics. *Genet Med* 18:1056–1065
 94. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA et al (2015) Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 8:437–446
 95. Groenink M, den Hartog AW, Franken R et al (2013) Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 34:3491–3500
 96. Groth KA, Hove H, Kyhl K et al (2015) Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 10:153
 97. Guerri G, Krasi G, Precone V et al (2019) Cardiac conduction defects. *Acta Biomed* 90:20–29
 98. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al (2000) Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 94:99–102
 99. Haas J, Frese KS, Peil Betal (2015) Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 36:1123–1135a
 100. Harper AR, Goel A, Grace C et al (2021) Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 53:135–142
 101. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T et al (2015) Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 190:393–402
 102. Hartung B, Tank A, Dittmann S et al (2021) A rare cause of sudden unexpected death syndrome (SUDS) in the first year of life: endomyocardial fibroelastosis (EFE) due to two compound heterozygous MYBPC3 mutations. *BMC Cardiovasc Disord* 21:174
 103. Haywood AF, Merner ND, Hodgkinson KA et al (2013) Recurrent missense mutations in TMEM43 (ARVD5) due to founder effects cause arrhythmogenic cardiomyopathies in the UK and Canada. *Eur Heart J* 34:1002–1011
 104. Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN et al (2020) Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European atherosclerosis society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:50–67
 105. Heidebuchel H, Arbelo E, D'ascenzi F et al (2021) Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. *Europace* 23:147–148
 106. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY et al (2018) Genetic evaluation of cardiomyopathy—a heart failure society of america practice guideline. *J Card Fail* 24:281–302
 107. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY et al (2018) Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American college of medical genetics and genomics (ACMG). *Genet Med* 20:899–909
 108. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A (2013) Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 10:531–547
 109. Hirose S, Murayama T, Tetsuo N et al (2022) Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. *Europace* 24(3):497–510. <https://doi.org/10.1093/europace/euab250>
 110. Ho CY, Day SM, Ashley EA et al (2018) Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHARe). *Circulation* 138:1387–1398
 111. Homsy J, Zaidi S, Shen Y et al (2015) De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science* 350:1262–1266
 112. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J et al (2021) A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol* 7:210–222
 113. Hosseini SM, Kim R, Udupa S et al (2018) Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome. *Circulation* 138:1195–1205
 114. Hu D, Li Y, Zhang J et al (2017) The phenotypic spectrum of a mutation hotspot responsible for the short QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 3:727–743
 115. Huang L, Wu KH, Zhang L et al (2018) Critical roles of Xirp proteins in cardiac conduction and their rare variants identified in sudden unexplained nocturnal death syndrome and Brugada syndrome in Chinese Han population. *J Am Heart Assoc* 7(1):e6320. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006320>
 116. Huang PS, Hsieh CS, Chang SN et al (2020) Prevalence of sudden arrhythmic death syndrome-related genetic mutations in an Asian cohort of whole genome sequence. *Europace* 22:1287–1297
 117. <https://www.pharmgkb.org> (Stand: Herbst 2022)
 118. <https://drug-interactions.medicines.uu.edu/MainTable.aspx> (Stand: Herbst 2022)
 119. <http://flockharttable.org/> (Stand: Herbst 2022)
 120. <https://www.gelbe-liste.de/arzneimitteltherapie-sicherheit/cyp-interaktionen> (Stand: Herbst 2022)
 121. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C et al (2019) Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med* 12:e2460
 122. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd et al (2022) 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 80:e223–e393
 123. Itoh H, Crotti L, Aiba T et al (2016) The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 37:1456–1464
 124. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE et al (2021) International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med* 14:e3273
 125. Januzzi JL, Marayati F, Mehta RH et al (2004) Comparison of aortic dissection in patients with and without Marfan's syndrome (results from the

- international registry of aortic dissection). *Am J Cardiol* 94:400–402
126. Jenni R, Oechslin E, Schneider J et al (2001) Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 86:666–671
 127. Jimmy Juang JM, Liu YB, Julius Chen CY et al (2020) Validation and disease risk assessment of previously reported genome-wide genetic variants associated with Brugada syndrome: SADS-TWbrS registry. *Circ Genom Precis Med* 13:e2797
 128. Jin SC, Homsy J, Zaidi S et al (2017) Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nat Genet* 49:1593–1601
 129. Jondeau G, Ropers J, Regalado E et al (2016) International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino aortic consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 9:548–558
 130. Jordan E, Peterson L, Ai T et al (2021) Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 144:7–19
 131. Juang JJ, Binda A, Lee SJ et al (2020) GSTM3 variant is a novel genetic modifier in Brugada syndrome, a disease with risk of sudden cardiac death. *EBioMedicine* 57:102843
 132. Kahlert A-K, Hoff K, Hitz M-P (2017) Genetik der angeborenen Herzfehler. *medgen* 29:248–256
 133. Kajiyama T, Miyazawa K, Kondo Y et al (2020) SCN5A mutation and a short coupled variant of Torsades de Pointes originating from the right ventricle: a case report. *J Cardiol Cases* 21:104–105
 134. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ et al (2017) Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American college of medical genetics and genomics (vol 19, pg 249, 2016). *Genet Med* 19:484–485
 135. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS et al (2021) Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 66:10–16
 136. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M et al (2017) Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2:759–766
 137. Kapplinger JD, Pundi KN, Larson NB et al (2018) Yield of the RYR2 genetic test in suspected catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and implications for test interpretation. *Circ Genom Precis Med* 11:e1424
 138. Kaski JP, Syrris P, Burch M et al (2008) Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 94:1478–1484
 139. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F et al (2021) A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol* 339:75–82
 140. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A et al (2017) Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol* 106:127–139
 141. Kelly MA, Caleshu C, Morales A et al (2018) Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's inherited cardiomyopathy expert panel. *Genet Med* 20:351–359
 142. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al (2016) Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 67:2578–2589
 143. Kim JA, Chelu MG, Li N (2021) Genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 36:281–287
 144. Kimura M, Fujisawa T, Aizawa Y et al (2017) An RYR2 mutation found in a family with a short-coupled variant of torsade de pointes. *Int J Cardiol* 227:367–369
 145. Klaassen S, Kühnisch J, Schultze-Berndt A et al (2022) Left ventricular noncompaction in children: the role of genetics, morphology, and function for outcome. *J Cardiovasc Dev Dis* 9(7):206
 146. Klaassen S, Probst S, Oechslin E et al (2008) Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 117:2893–2901
 147. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS et al (2008) Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 29:89–95
 148. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C et al (2019) 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation* 140:e382–e482
 149. Lahrouchi N, Tadors R, Crotti L et al (2020) Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation* 142:324–338
 150. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD et al (2021) Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: a scientific statement from the American heart association. *Circ Genomic Precis Med* 14:e86
 151. Laurent G, Saal S, Amarouch MY et al (2012) Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol* 60:144–156
 152. Lee YK, Sala L, Mura M et al (2021) MTMR4 SNVs modulate ion channel degradation and clinical severity in congenital long QT syndrome: insights in the mechanism of action of protective modifier genes. *Cardiovasc Res* 117:767–779
 153. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV et al (2016) Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536:285–291
 154. Liebrechts-Akkerman G, Liu F, van Marion R et al (2020) Explaining sudden infant death with cardiac arrhythmias: complete exon sequencing of nine cardiac arrhythmia genes in Dutch SIDS cases highlights new and known DNA variants. *Forensic Sci Int Genet* 46:102266
 155. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF et al (2017) Truncating titin (TTN) variants in chemotherapy-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 23:476–479
 156. Loeys B, De Backer J, Van Acker P et al (2004) Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 24:140–146
 157. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al (2005) A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37:275–281
 158. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47:476–485
 159. Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al (2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 355:788–798
 160. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY et al (2019) Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet* 393:747–757
 161. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al (2019) 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 381:1547–1556
 162. Maccarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S et al (2014) Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 16:576–587
 163. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2020) 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188
 164. Mak CM, Mok NS, Shum HC et al (2019) Sudden arrhythmia death syndrome in young victims: a five-year retrospective review and two-year prospective molecular autopsy study by next-generation sequencing and clinical evaluation of their first-degree relatives. *Hong Kong Med J* 25:21–29
 165. Malfait F, Francomano C, Byers P et al (2017) The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175:8–26
 166. Marcus FI, Mckenna WJ, Sherrill D et al (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 31:806–814
 167. Maron BJ (2002) Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 287:1308–1320
 168. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA et al (2022) Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 79:372–389
 169. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 113:1807–1816
 170. Marston NA, Han L, Olivetto I et al (2021) Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 42:1988–1996
 171. Marstrand P, Picard K, Lakdawala NK (2020) Second hits in dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 22:8
 172. Matthijs G, Souche E, Alders M et al (2016) Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 24:2–5
 173. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G et al (2017) Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 70:3010–3015
 174. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G et al (2018) Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 71:1663–1671
 175. Mazzarotto F, Girolami F, Boschi B et al (2019) Defining the diagnostic effectiveness of genes for inclusion in panels: the experience of two decades of genetic testing for hypertrophic

- cardiomyopathy at a single center. *Genet Med* 21:284–292
176. Mazzarotto F, Hawley MH, Beltrami M et al (2021) Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies. *Genet Med* 23(5):856–864. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01049-x>
 177. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
 178. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G (2017) Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 121:722–730
 179. McNally EM, Mestroni L (2017) Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* 121:731–748
 180. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D et al (2017) Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 6:582–594
 181. Mehta A, Ramachandra CJA, Singh P et al (2018) Identification of a targeted and testable antiarrhythmic therapy for long-QT syndrome type 2 using a patient-specific cellular model. *Eur Heart J* 39:1446–1455
 182. Mellor GJ, Blom LJ, Groeneveld SA et al (2021) Familial evaluation in idiopathic ventricular fibrillation: diagnostic yield and significance of J wave syndromes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 14:e9089
 183. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM et al (2010) De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A* 152A:2437–2443
 184. Milewicz DM, Regalado E (2017) Heritable thoracic aortic disease overview
 185. Miller DT, Lee K, Gordon AS et al (2021) Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American college of medical genetics and genomics (ACMG). *Genet Med* 23:1391–1398
 186. Milman A, Andorin A, Gourraud JB et al (2018) Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: data from the survey on arrhythmic events in BRUGADA syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm* 15:716–724
 187. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP et al (2020) A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 142:217–229
 188. Mital S, Musunuru K, Garg V et al (2016) Enhancing literacy in cardiovascular genetics: a scientific statement from the American heart association. *Circ Cardiovasc Genet* 9:448–467
 189. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA (2017) Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 121:819–837
 190. Mühlstädt K, De Backer J, von Kodolitsch Y et al (2019) Case-matched comparison of cardiovascular outcome in Loeys-Dietz syndrome versus Marfan syndrome. *J Clin Med* 8:E2079
 191. Mulder BJM, van de Laar IMBH, De Backer J (2020) Heritable thoracic aortic diseases: syndromal and isolated (F)TAAD. In: Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, van Tintelen JP (Hrsg) *Clinical cardiogenetics*. Springer, Cham, 5309–343
 192. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM et al (2020) Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: a scientific statement from the American heart association. *Circ Genom Precis Med* 13:e67
 193. Musunuru K, Hickey KT, Al-Khatib SM et al (2015) Basic concepts and potential applications of genetics and genomics for cardiovascular and stroke clinicians: a scientific statement from the American heart association. *Circ Cardiovasc Genet* 8:216–242
 194. Nafissi NA, Abdulrahim JW, Kwee LC et al (2022) Prevalence and phenotypic burden of monogenic arrhythmias using integration of electronic health records with genetics. *Circ Genom Precis Med* 15:e3675
 195. Naraea A, Mckay V, Shaw M et al (2020) Clinical predictors of informative genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol* 27:777–779
 196. Neves R, Tester DJ, Simpson MA et al (2022) Exome sequencing highlights a potential role for concealed cardiomyopathies in youthful sudden cardiac death. *Circ Genom Precis Med* 15:e3497
 197. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al (2013) Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J* 34:3478–3490a
 198. Norrish G, Ding T, Field E et al (2019) Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-kids). *JAMA Cardiol* 4:918–927
 199. Norrish G, Kolt G, Cervi E et al (2021) Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Fail* 8:5057–5067
 200. O'mahony C, Jichi F, Pavlou M et al (2014) A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 35:2010–2020
 201. O'sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C et al (2022) Polygenic risk scores for cardiovascular disease: a scientific statement from the. *Am Heart Assoc Circ* 146:e93–e118
 202. Oechslin E, Jenni R, Klaassen S (2021) Left ventricular noncompaction is a myocardial phenotype: cardiomyopathy-yes or no? *Can J Cardiol* 37:366–369
 203. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR et al (2000) Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 36:493–500
 204. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM (2020) Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 17:205–215
 205. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R et al (2020) Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLO-RER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 396:759–769
 206. Ommen SR, Mital S, Burke MA et al (2020) 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. *J Am Coll Cardiol* 76:e159–e240
 207. Overwater E, Marsili L, Baars MJH et al (2018) Results of next-generation sequencing gene panel diagnostics including copy-number variation analysis in 810 patients suspected of heritable thoracic aortic disorders. *Hum Mutat* 39:1173–1192
 208. Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G et al (2018) The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. *J Am Coll Cardiol* 71:1204–1214
 209. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G et al (2014) Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 171:24–30
 210. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM et al (2022) An international multicenter cohort study on β -blockers for the treatment of symptomatic children with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 145:333–344
 211. Pereira NL, Grogan M, Dec GW (2018) Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol* 71:1130–1148
 212. Pereira NL, Grogan M, Dec GW (2018) Spectrum of restrictive and infiltrative cardiomyopathies: part 2 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol* 71:1149–1166
 213. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK et al (2018) Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 138:e653–e711
 214. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E et al (2016) Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 37:1850–1858
 215. Plon SE, Eccles DM, Easton D et al (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29:1282–1291
 216. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
 217. Porta-Sanchez A, Priori SG (2021) Genetic abnormalities of the sinoatrial node and atrioventricular conduction. *Card Electrophysiol Clin* 13:625–639
 218. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C (2015) 2015 European society of cardiology guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J* 36:2757–2759
 219. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ (1999) Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 99:529–533
 220. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al (2013) HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 10:1932–1963
 221. Probst V, Goronflot T, Anys S et al (2021) Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 42:1687–1695
 222. Protonotarios N, Tsatsopoulou A (2004) Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 13:185–194
 223. Pruszczyk P, Kostera-Pruszczyk A, Shatunov A et al (2007) Restrictive cardiomyopathy with

- atrioventricular conduction block resulting from a desmin mutation. *Int J Cardiol* 117:244–253
224. Purevjav E, Arimura T, Augustin S et al (2012) Molecular basis for clinical heterogeneity in inherited cardiomyopathies due to myopalladin mutations. *Hum Mol Genet* 21:2039–2053
 225. Pyeritz R, Jondeau G, Moran R et al (2014) Loeys-Dietz syndrome is a specific phenotype and not a concomitant of any mutation in a gene involved in TGF-beta signaling. *Genet Med* 16:641–642
 226. Quarta G, Muir A, Pantazis A et al (2011) Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* 123:2701–2709
 227. Raschwitz LS, El-Battrawy I, Schlenrich K et al (2019) Differences in short QT syndrome subtypes: a systematic literature review and pooled analysis. *Front Genet* 10:1312
 228. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P et al (2013) ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 15:733–747
 229. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD et al (2015) ClinGen—the clinical genome resource. *N Engl J Med* 372:2235–2242
 230. Renard M, Francis C, Ghosh R et al (2018) Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol* 72:605–615
 231. Richards S, Aziz N, Bale S et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 17:405–424
 232. Richmond CM, James PA, Pantaleo SJ et al (2021) Clinical and laboratory reporting impact of ACMG-AMP and modified ClinGen variant classification frameworks in MYH7-related cardiomyopathy. *Genet Med* 23:1108–1115
 233. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM et al (2020) Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics (ACMG) and the clinical genome resource (ClinGen). *Genet Med* 22:245–257
 234. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A et al (2020) An international multicenter evaluation of type 5 long QT syndrome: a low penetrant primary arrhythmic condition. *Circulation* 141:429–439
 235. Rojano-Sopondist P, Nesheiwat L, Piombo S et al (2022) Genetic basis of left ventricular noncompaction. *Circ Genom Precis Med* 15:e3517
 236. Roston TM, Wei J, Guo W et al (2022) Clinical and functional characterization of ryanodine receptor 2 variants implicated in calcium-release deficiency syndrome. *JAMA Cardiol* 7:84–92
 237. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS et al (2017) Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 69:761–773
 238. Rucinski C, Winbo A, Marcondes L et al (2020) A population-based registry of patients with inherited cardiac conditions and resuscitated cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 75:2698–2707
 239. Rüping U et al (2022) Ärztliche Aufklärungspflichten über die Möglichkeit von Nebenbefunden in der genomischen Medizin. *MedR* 40:663–667
 240. Rybczynski M, Bernhardt AMJ, Rehder U et al (2008) The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 146A:3157–3166
 241. Sammani A, Kayvanpour E, Bosman LP et al (2020) Predicting sustained ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: a meta-analysis and systematic review. *ESC Heart Fail* 7:1430–1441
 242. Schmidtke J et al (2022) Nebenbefunde in der Genommedizin: Rechtliche Sprengkraft. *Dtsch Arztebl Int* 119:29–30
 243. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP et al (2019) Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* 5:32
 244. Schultze-Berndt A, Kuhnisch J, Herbst C et al (2021) Reduced systolic function and not genetic variants determine outcome in pediatric and adult left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Front Pediatr* 9:722926
 245. Schulze-Bahr E, Dettmeyer RB, Klingel K et al (2021) Postmortale molekulargenetische Untersuchungen (molekulare Autopsie) bei kardiovaskulären und bei ungeklärten Todesfällen. *Kardiologe* 15:176–193
 246. Schulze-Bahr E, Klaassen S, Abdul-Khaliq H et al (2015) Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Kardiologe* 9:213–243
 247. Schulze-Bahr E, Klaassen S, Abdul-Khaliq H et al (2015) Molecular diagnosis for cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 140:1538
 248. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C et al (2020) Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 6:58
 249. Schwartz PJ, Crotti L (2011) QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 124:2181–2184
 250. Schwartz PJ, Gneocchi M, Dagradi F et al (2019) From patient-specific induced pluripotent stem cells to clinical translation in long QT syndrome type 2. *Eur Heart J* 40:1832–1836
 251. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al (2001) Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103:89–95
 252. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L et al (2009) Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 120:1761–1767
 253. Schwartz PJ, Woosley RL (2016) Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and Torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 67:1639–1650
 254. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F et al (2017) Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 38:3449–3460
 255. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF et al (2018) Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol* 107:30–41
 256. Shalhoub S, Byers PH, Hicks KL et al (2020) A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. *J Vasc Surg* 71:149–157
 257. Sheikhzadeh S, Kusch ML, Rybczynski M et al (2012) A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome. *QJM* 105:527–535
 258. Shimizu A, Zankov DP, Sato A et al (2020) Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. *Faseb J* 34:6399–6417
 259. Sifrim A, Hitz MP, Wilsdon A et al (2016) Distinct genetic architectures for syndromic and nonsyndromic congenital heart defects identified by exome sequencing. *Nat Genet* 48:1060–1065
 260. Sinagra G, Elliott PM, Merlo M (2020) Dilated cardiomyopathy: so many cardiomyopathies! *Eur Heart J* 41:3784–3786
 261. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N et al (2020) Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 141:1872–1884
 262. Smogavec M, Neesen J, Laccone F (2019) Genetische Diagnostik. *Wien Klin Wochenschr Educ* 14:29–47
 263. Sonoda K, Ohno S, Shimizu Y et al (2020) SCN5A mutation identified in a patient with short-coupled variant of torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 43:456–461
 264. Spertus JA, Fine JT, Elliott P et al (2021) Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397:2467–2475
 265. Sreenivasan S, Monaghan M, Baranchuk A (2018) Multifactorial Brugada phenocopy. *JAMA Intern Med* 178:872–873
 266. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ et al (2021) 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 18:e1–e50
 267. Strauss DG, Vicente J, Johannesen L et al (2017) Common genetic variant risk score is associated with drug-induced QT prolongation and Torsade de pointes risk: a pilot study. *Circulation* 135:1300–1310
 268. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al (2018) Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 72:662–680
 269. Sun B, Yao J, Ni M et al (2021) Cardiac ryanodine receptor calcium release deficiency syndrome. *Sci Transl Med* 13(579):eaba7287. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba7287>
 270. Tada H, Nomura A, Ogura M et al (2021) Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb* 28:791–801
 271. Tados R, Francis C, Xu X et al (2021) Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 53:128–134
 272. Tados R, Nannenber EA, Lieve KV et al (2017) Yield and pitfalls of ajmaline testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest and sudden unexplained death: single-center experience with 482 families. *JACC Clin Electrophysiol* 3:1400–1408
 273. Takagi H, Umemoto T (2016) Simple renal cyst and abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 63:254–259.e1
 274. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al (2013) Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 381:1293–1301
 275. Tan HL, Hofman N, van Langen IM et al (2005) Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 112:207–213
 276. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G et al (2003) Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 41:771–780
 277. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ et al (2019) 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 16:e301–e372
 278. Watkins WS, Hernandez EJ, Wesolowski S et al (2019). De novo and recessive forms of congenital

- heart disease have distinct genetic and phenotypic landscapes. *Nat Commun* 10:4722
279. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR et al (2021) Long-term survival of patients with left ventricular noncompaction. *J Am Heart Assoc* 10:e15563
280. van de Laar I, Arbustini E, Loeys B et al (2019) European reference network for rare vascular diseases (VASCERN) consensus statement for the screening and management of patients with pathogenic ACTA2 variants. *Orphanet J Rare Dis* 14:264
281. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A et al (2012) Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 14:1199–1207
282. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM et al (2012) Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 59:493–500
283. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM et al (2018) Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 71:711–722
284. Vardarli I, Weber M, Rischpler C et al (2021) Fabry cardiomyopathy: current treatment and future options. *J Clin Med* 10(14):3026
285. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP et al (2021) Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers—reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 42:2842–2850
286. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV et al (2018) Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation* 138:2345–2358
287. Voigt N, Ort K, Sossalla S (2019) Drug-drug interactions you should know! *Dtsch Med Wochenschr* 144:264–275
288. von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüler H et al (2015) Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet* 8:137–155
289. von Kodolitsch Y, Kutsche K (2017) Genetic diagnostics of inherited aortic diseases: medical strategy analysis. *Herz* 42:459–467
290. von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Vogler M et al (2016) The role of the multidisciplinary health care team in the management of patients with Marfan syndrome. *J Multidiscip Healthc* 9:587–614
291. Walsh R, Adler A, Amin AS et al (2021) Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death. *Eur Heart J* 43(15):1500–1510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab687>
292. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R et al (2021) Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med* 23:47–58
293. Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R et al (2022) Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 19:151–167
294. Walsh R, Thomson KL, Ware JS et al (2017) Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med* 19:192–203
295. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U et al (2018) Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol* 71:2293–2302

Gene diagnostics for cardiovascular diseases. Consensus statement of the German Cardiac Society (DGK), the Society for Human Genetics (GfH) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK)

This expert consensus paper describes the relevance, practical approach and national legal regulations in molecular genetic diagnostics with the focus on cardiovascular diseases. Diagnostic recommendations are given for hereditary arrhythmia syndromes, cardiomyopathies, cardiovascular defects, rare cardiac syndromes, familial hypercholesterolemia, molecular autopsy (sudden cardiac death) and pharmacogenetics. The previous position paper of the DGK/DGPK from 2015 was now updated and agreed with the GfH as an additional participating society. With this update, the interdisciplinary working group of authors consisting of cardiologists, pediatric cardiologists and human geneticists with expertise in the treatment of cardiovascular diseases in adults, children and adolescents, takes into account the current state of the increasing growth of cardiogenetic knowledge. High-throughput next generation sequencing (NGS) was meanwhile introduced for clinical gene diagnostics as a service of the statutory health insurance, which led to a much higher rate of positive results. The genetic diagnostics should be accompanied by genetic counselling before and after genetic testing. A genetic diagnosis of a disease frequently leads to better treatment options and medical interventions, which can improve the quality of life and prognosis of patients. The systematic investigation of patients necessitates an exact family history and a detailed phenotyping assessment of the index patient. Other family members should undergo molecular genetic testing when this directly leads to a diagnostic, therapeutic and/or prognostic consequences. A molecular genetic testing of children and adolescents can be carried out as part of the family cascade screening when the genetic finding leads to direct therapeutic consequences. There is a necessity for interdisciplinary patient care, particularly for syndromic cardiac disorders. During the analytical assessment of a genetic test (bioinformatic sequence evaluation) also additional molecular genetic findings (incidental findings) may come up. The large genetic heterogeneity and variable penetrance of cardiovascular diseases and their increasing knowledge still represent a major challenge in the care of affected patients and emphasize additional patient monitoring in specialized care units.

Keywords

Channelopathies · Cardiomyopathies · Sudden cardiac death · Genetics · Mutation

296. Ware JS, Li J, Mazaika E et al (2016) Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 374:233–241
297. Watkins WS, Hernandez EJ, Wesolowski S et al (2019) De novo and recessive forms of congenital heart disease have distinct genetic and phenotypic landscapes. *Nat Commun* 10(1):4722. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12582-y>
298. Weerakkody R, Ross D, Parry DA et al (2018) Targeted genetic analysis in a large cohort of familial and sporadic cases of aneurysm or dissection of the thoracic aorta. *Genet Med* 20:1414–1422
299. Weinrich JM, Lenz A, Girdauskas E et al (2019) Current and emerging imaging techniques in patients with genetic aortic syndromes. *RoFo* 192(1):50–58. <https://doi.org/10.1055/a-0914-3321>
300. Weinsaft JW, Devereux RB, Preiss LR et al (2016) Aortic dissection in patients with genetically mediated aneurysms: incidence and predictors in the genTAC registry. *J Am Coll Cardiol* 67:2744–2754
301. Wilcox JE, Hershberger RE (2018) Genetic cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol* 33:354–362
302. Wilde AA, Amin AS (2018) Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 4:569–579
303. Wilde AA, Semsarian C, Marquez MF et al (2022) European heart rhythm association (EHRA)/heart rhythm society (HRS)/asia pacific heart rhythm society (APHR)/latin American heart rhythm society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 24(8):1307–1367. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euac030>
304. Williams K, Carson J, Lo C (2019) Genetics of congenital heart disease. *Biomolecules* 9(12):879. <https://doi.org/10.3390/biom9120879>
305. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM et al (2013) NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Counsel* 22:4–15
306. Wooderchak-Donahue W, Vansant-Webb C, Tvrdik T et al (2015) Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet A* 167a:1747–1757

307. Yamagata K, Horie M, Aiba T et al (2017) Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: a Japanese multicenter registry. *Circulation* 135:2255–2270
308. Yang A, Alankarage D, Cuny H et al (2022) CHDgene: a curated database for congenital heart disease genes. *Circ Genom Precis Med* 15:e3539
309. Yuan SM (2019) Fetal arrhythmias: genetic background and clinical implications. *Pediatr Cardiol* 40:247–256
310. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H et al (2013) De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 498:220–223
311. Zegkos T, Panagiotidis T, Parcharidou D et al (2021) Emerging concepts in arrhythmogenic dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 26:1219–1229
312. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al (2022) 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 43(40):3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
313. Zhang ZH, Barajas-Martinez H, Xia H et al (2021) Distinct features of probands with early repolarization and Brugada syndromes carrying SCN5A pathogenic variants. *J Am Coll Cardiol* 78:1603–1617
314. Ziganshin BA, Bailey AE, Coons C et al (2015) Routine genetic testing for thoracic aortic aneurysm and dissection in a clinical setting. *Ann Thorac Surg* 100:1604–1611
315. Ziganshin BA, Theodoropoulos P, Salloum MN et al (2016) Simple renal cysts as markers of thoracic aortic disease. *J Am Heart Assoc* 5:e2248



Galenus-von-Pergamon-Preis 2023 - die Kandidaten

Kerendia® – Schutz von Nieren und Herz bei chronischer Nierenerkrankung

Finerenon (Kerendia®) von Bayer ist ein nicht-steroidaler, selektiver Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (nsMRA) und der erste Vertreter dieser Substanzklasse. Der Wirkstoff Finerenon wurde speziell entwickelt, um das Risiko für weitere Nierenschäden bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) zu reduzieren.

Kardiovaskulärer Vorteil bei Typ-2-Diabetes angenommen

Für die Entstehung renaler und kardiovaskulärer Schäden bei der CKD wird u. a. eine Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors (MR) verantwortlich gemacht, der an der Regulation von Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase sowie von Entzündungen und Fibrose beteiligt ist. Angenommen wird, dass eine MR-Überaktivierung bei Typ-2-Diabetes auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht.

Blockade der MR-Aktivierung

Indem Finerenon (Kerendia®) die MR-Aktivierung blockiert, wirkt es gezielt auf eine Hauptursache der CKD-Progression ein, die von bisherigen Therapien nicht adressiert wird. In klinischen Studien reduzierte der nsMRA bei Menschen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Typ-2-Diabetes klinisch relevante renale und kardiovaskuläre Ereignisse signifikant im Vergleich zu Placebo [1, 2, 3]. In internationalen Leitlinien zum Diabetes-Management bei CKD wird Finerenon bereits durchgängig mit dem höchsten Evidenz-Level A empfohlen.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis, gestiftet von der Springer Medizin Verlag GmbH, werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittelinnovationen in Deutschland ausgezeichnet. Dieses Jahr sind dafür 17 Bewerbungen eingereicht worden. Die Preisverleihung findet am 19. Oktober im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (*wed*)

Quellen: [1] Bakris GB et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–2229; [2] Pitt B et al. *N Eng J Med.* 2021;385:2252–2263; [3] Agarwal R et al. *Eur Heart J.* 2022;43:474–484.