



DGK.

Deutsche Gesellschaft
für Kardiologie e.V.



Deutsche Gesellschaft für
Pädiatrische Kardiologie und
Angeborene Herzfehler e.V.

gfh

deutsche gesellschaft für humangenetik e.V.
german society of human genetics



Pocket-Konsensuspapier Version 2024

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und
Kreislaufforschung (DGK) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) e.V.

Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen

Auch als App für iOS
und Android:



Herausgegeben von:



Verlag:

Börm Bruckmeier Verlag GmbH

978-3-89862-848-8

Titelbild: Bild von kjpargeter auf Freepik

Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen

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

E. Schulze-Bahr¹ – S. Klaassen² – B. Gerull³ – B. Meder⁴ – P. Diemert⁵ – L. Eckardt^{6,7} – L. Fabritz⁸ – A.-K. Kahlert⁹ – T. Klingenhöben¹⁰ – Y. von Kodolitsch¹¹ – O. Rieß¹² – H. Schunkert¹³

¹ Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster und ERN Guard-HEART, Referenzzentrum für seltene Herzerkrankungen

² 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, Germany

³ Department für Kardiovaskuläre Genetik, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz und Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

⁴ Kardiogenetikzentrum Heidelberg, Institut für Cardiomyopathien Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁵ Klinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg und Medizinische Klinik 2, Westküstenklinikum Heide

⁶ Klinik für Kardiologie II – Rhythmologie, Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster

⁷ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

⁸ University Center for Cardiovascular Science und Klinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum (UHZ), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und DZHK, Standort Hamburg/Lübeck/Kiel

⁹ Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel und Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK), Partner Site Nord, Kiel und Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern

¹⁰ Praxis für Kardiologie Bonn, Bonn

¹¹ Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg (UHZ) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

¹² Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

¹³ Klinik für Herz- und Kreislaufferkkrankungen, Deutsches Herzzentrum und Technische Universität München, Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK), Munich Heart Alliance, München

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr

Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH)

Spezialambulanz für Patienten mit familiären Herzerkrankungen

Albert-Schweitzer Campus 1 (Gebäude D3), Universitätsklinikum Münster (UKM)

D-48149 Münster

T. +49 251 83-55326, F. +49 251 83-52980

E-Mail eric.schulze-bahr@ukmuenster.de

Präambel

Dieses Pocket-Konsensuspapier ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten* die Entscheidungsfindung zum Wohle ihrer Patienten erleichtern soll. Das Konsensuspapier ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Die Erstellung dieses Konsensuspapiers ist durch eine systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gekennzeichnet. Das vorgeschlagene Vorgehen ergibt sich aus der wissenschaftlichen Evidenz, wobei randomisierte, kontrollierte Studien bevorzugt werden. Der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Empfehlungsklasse und dem zugehörigen Evidenzgrad ist gekennzeichnet.

Tabelle 1: Empfehlungsklassen

	Definition	Empfohlene Formulierung
Klasse I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen/ ist indiziert
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
Klasse IIa	Evidenz/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme	sollte erwogen werden
Klasse IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenz/Meinungen belegt	kann erwogen werden
Klasse III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

©ESC

Tabelle 2: Evidenzgrade

A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten klinischen Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

©ESC

* Aus Gründen der Lesbarkeit wird darauf verzichtet, geschlechterspezifische Formulierungen zu verwenden. Personenbezogene Bezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Inhalt

1. Einleitung	5
2. Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen bei kardiovaskulären Erkrankungen	7
3. Gen- und Variantenklassifikation	9
4. Empfehlungen	10
4.1 Allgemeine Empfehlungen	10
4.2 Hereditäre Arrhythmie-Formen	17
4.3 Hereditäre Kardiomyopathien	22
4.4 Hereditäre thorakale Aortenerkrankungen (HTAD)	27
4.5 Potenzielle Krankheitsgene für Arrhythmien, Kardiomyopathien und hereditäre Aortenerkrankungen (ClinGen-Gene mit „limited disease evidence“)	32
4.6 Angeborene Herzfehler (AHF)	33
4.7 Familiäre Hypercholesterinämie (FH) und Lipidstoffwechselstörungen	35
4.8 Pharmakogenetik	39
4.9 Molekulare Autopsie (Postmortale molekulargenetische Untersuchungen)	42
Literaturverzeichnis	44

Abkürzungen und Akronyme

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AHF	angeborene Herzfehler
Apo(B)	Apolipoprotein B
ATS	Andersen-Tawil-Syndrom
CGH	vergleichende genomische Hybridisierung (<i>comparative genomic hybridization</i>)
ClinGen	Clinical Genome Resource; https://www.clinicalgenome.org/
CMA	chromosomale Mikroarray-Analyse
CNV	Kopienzahlvariation (<i>copy number variation</i>)
CYP	Cytochrom P450
EAS	European Atherosclerosis Society
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EU-DSGVO	EU-Datenschutz-Grundverordnung
FH	familiäre Hypercholesterinämie
GEKO	Gendiagnostik-Kommission
GenDG	Gendiagnostik-Gesetz
HDL	High Density-Lipoprotein
HTAD	hereditäre thorakale Aortenerkrankung (<i>hereditary thoracic aortic disease</i>)
JLNS	Jervell und Lange-Nielsen-Syndrom
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density-Lipoprotein
NGS	„Next-generation“-Sequenzierung
ns	nicht-synonym
PCCD	progressive kardiale Reizleitungsstörung (<i>progressive cardiac conduction disease</i>)
PRS	polygener Risiko-Score (<i>polygenic risk score</i>)
SADS	Syndrom des plötzlichen Rhythmustodes (<i>sudden arrhythmic death syndrome</i>)
SCA	überlebter plötzlicher Herztod (<i>sudden cardiac arrest</i>)
SCD	plötzlicher Herztod (<i>sudden cardiac death</i>)
SIDS	plötzlicher Kindstod (<i>sudden infant death syndrome</i>)
SUDS	plötzlicher unerwarteter Herztod (<i>sudden unexpected death syndrome</i>)
SUNDS	plötzlicher unerwarteter, nächtlicher Herztod (<i>sudden unexpected nocturnal death syndrome</i>)
TES	„Targeted Exome“-Sequenzierung
TG	Triglyceride
TS	Timothy-Syndrom
WES	vollständige Exom-Sequenzierung (<i>whole exome sequencing</i>)

1. Einleitung

Die vorliegende Kurzfassung des Konsensuspapiers „Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen“ (2023) ist zugleich eine Aktualisierung des vorherigen Positionspapiers aus dem Jahr 2015 und gibt ein Update zur Entwicklung und Wertigkeit der kardiogenetischen Diagnostik bei spezifischen, kardiovaskulären Erkrankungen.

Darüber hinaus wurde ein Kurzkapitel zur Pharmakogenetik eingefügt, um auf mögliche, genetisch bedingte metabolische Besonderheiten (meist im Cytochrom-Stoffwechsel) und potenzielle Nebenwirkungen von Medikamenten hinzuweisen.

Die Kurzfassung wurde unter Mitwirkung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) erstellt und gibt in vielen Punkten eine Experteneinschätzung nach aktuellem Erkenntnisstand wieder.

Im Konsensuspapier werden ergänzend internationale Leitlinien und Expertenpapiere, nationale Rahmenbedingungen und technische Weiterentwicklungen in der genetischen und kardiologischen Diagnostik ausführlich dargestellt.

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 für 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 zugrundeliegenden Mutationen, erlaubt im Einzelfall neben den klinischen Parametern eine genauere diagnostische Zuordnung, die für die Beratung einer 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 Genom-Sequenzierung sind molekulargenetische Untersuchungen sensitiver, aber auch bioinformatisch komplexer geworden. Zudem können auch 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 einige Varianten oder gar Krankheitsgene bezüglich ihrer Krankheitsassoziation, Evidenz und Penetranz re-evaluiert.

Die Genlisten für die relevanten, kardiogenetischen Erkrankungen entsprechen dem aktuellen wissenschaftlichen Stand; insbesondere Gene mit einer „limited disease evidence“ sind als solche gesondert aufgeführt (Kap. 4.5) und können durch weitere, wissenschaftliche Erkenntnisse krankheitsrelevant werden.

Die Genlisten für Anderes (u. a. seltene Arrhythmien, angeborene Herzfehler und weitere, seltene Hyperlipidämien oder Hypertriglyceridämien) finden sich in der Langfassung (s.u.).

Langfassung der vorliegenden Pocketversion:

E. Schulze-Bahr, S. Klaassen, B. Gerull, Y. von Kodolitsch, U. Landmesser, O. Rieß, B. Meder, H. Schunkert. (2023) Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Kardiologie* 17, 300–349

2. Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen bei kardiovaskulären Erkrankungen

Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)

Das GenDG (siehe: <https://www.gesetze-im-internet.de/genDG/>) regelt die Voraussetzungen, methodischen Anforderungen und datenschutzrechtlichen Bestimmungen für genetische Untersuchungen unter Wahrung des Schutzes der Menschenwürde und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung.

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.

Wesentlich ist auch das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung, u. a. den eigenen genetischen Befund zu kennen (Recht auf Wissen) oder auch nicht (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.

Humangenetische Untersuchungen und Beratung (§10 GenDG)

Eine diagnostisch-genetische Untersuchung (§2 GenDG) zielt darauf abzuklären, 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 Eintritt einer möglichen Erkrankung ganz/teilweise verhindern können.

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: 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.

Der initiiierende Arzt einer diagnostisch-genetischen Untersuchung (sog. Verantwortliche ärztliche Person; §9 GenDG) sollte erfahren sein in der Behandlung von Patienten mit genetisch-bedingten, kardiovaskulären Erkrankungen; prinzipiell darf jeder klinisch tätige Arzt eine solche Untersuchung zur differentialdiagnostischen Abklärung bzw. zur Bestätigung einer genetischen Ursache einer Erkrankung vornehmen (sog. Arztvorbehalt, §7 GenDG).

Eine prädiktiv-genetische Untersuchung hat die Vorhersage des späteren Auftretens oder die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit in einem beliebigen Lebensabschnitt zum Inhalt. Eine prädiktive Diagnostik bzw. Untersuchung im Sinne der aktuellen S2k-Leitlinie [2] ist die genetische Untersuchung zur Abklärung der Wahrscheinlichkeit einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder einer Anlagetragerschaft für Erkrankungen, die sich erst bei Nachkommen manifestieren können (z. B. rezessive Allele, balancierte chromosomale Translokationen, Repeat-Erkrankungen). Die Initiierung der Untersuchung und die humangenetische Beratung erfolgt ausschließlich durch Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen und zudem ist die humangenetische Beratung vor und nach der molekulargenetischen Untersuchung vorgeschrieben.

Eine prädiktive Testung von Risikopersonen im Rahmen des jeweiligen Fachgebietes kann durch Fachärzte mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung (§7(3) GenDG), Ärzte mit der Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für medizinische Genetik und Fachärzte für Humangenetik veranlasst werden.

Im Rahmen des GenDG kann die untersuchte Person zudem festlegen, wer bzw. welche Ärzte das Untersuchungsergebnis erhalten dürfen. Dies ist in aller Regel der aufklärende und die Untersuchung initiiierende 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 einvernehmlich mit dem Untersuchten und schriftlich dokumentiert sein, z. B. auf der Einwilligungserklärung zur humangenetischen Untersuchung und/oder ergänzend mit einer EU-Datenschutzerklärung (nach EU-DSGVO).

Die pränatale genetische Untersuchung erfordert komplexe und schwierige Entscheidungen und sollte durch ein erfahrenes, multidisziplinäres Team erfolgen.

3. Gen- und Variantenklassifikation

Genklassifikation nach ClinGen (Clinical Genome Resource): Im Fokus von ClinGen (<https://clinicalgenome.org>)[16, 17] steht u. a. die Frage, inwieweit

- › Gene ursächlich für eine Erkrankung sind („gene disease validity“),
- › Genveränderungen klinisch relevant sind („clinical actionability“),
- › Genvarianten nach ACMG-Kriterien pathogen sind („variant pathogenicity“),
- › Copy number-Varianten eines Gens medizinisch relevant sind („dosage sensitivity“).

Genkriterium Krankheitsvalidität (ClinGen)	Beschreibung
„Definitive“	Definitiv
„Strong“	Stark
„Moderate“	Mäßig
„Limited“	Eingeschränkt nach aktuellem Wissensstand; siehe Kapitel 4.5 für einzelne Erkrankungen
„Disputed“	Umstritten im Gutachtergremium
„Refuted“	Widerlegt, kein gesicherter Krankheitszusammenhang

Core-Gene (Hauptgene): Krankheitsgene mit mindestens moderater Krankheitsevidenz (ClinGen) oder, falls nicht kuratiert, aufgrund von Literatur- und Datenbank-Recherchen als sehr wahrscheinlich krankheitsassoziiert eingestuft und mit einem Mutationsanteil (sog. Diagnostische Sensitivität) > 1 %.
Sog. Seltene Gene haben einen relativen Anteil < 1 %.

Variantenklassifikation (Pathogenitätsevidenz) nach ACMG [18]:

Variante der ACMG-Klasse	Beschreibung	Pathogenitäts-wahrscheinlichkeit
5	Pathogen	> 95 %
4	Wahrscheinlich pathogen	> 90 %
3	Variante mit unklarer klinischer Signifikanz	10–90 %
2	Wahrscheinlich benigne	< 10 %
0	Benigne	< 5 %

4. Empfehlungen

4.1 Allgemeine Empfehlungen

Zunehmende Erkenntnisse der genetischen Ursachen und wachsende klinische und methodische Fortschritte haben der molekulargenetischen Diagnostik einen steigenden Stellenwert in der Patientenversorgung verschafft. Grundsätzlich sollten bei einem Indexfall (Propositus) mit einer gesicherten oder 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 Patienten-Entscheidung für einen Gentest gefallen ist, sollte 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, sollten Patienten 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.

Molekulargenetische Zusatzbefunde („actionable genes“)

Im Rahmen der Multi-Gen-Panel-/Exom-/Genom-Diagnostik können 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 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-differentialdiagnostischen Indikation handelt. In dem Sinne kann ein Kardiologe im Rahmen einer fachgebundenen genetischen Beratung ausschließlich nur in seinem Indikationsgebiet beraten, nicht jedoch indikationsfremd. Für das Indikationsgebiet der Kardiologie findet sich diesbezüglich ein aktuelles Statement der European Society of Cardiology (ESC) zur Handhabung von Zusatzbefunden [4].

Erfolgt die Initiierung der umfassenden genetischen Diagnostik durch einen Humangenetiker, kann eine Auswertung der ACMG-Gene für Zusatzbefunde („actionable genes“, aktuell: v3.2; [13]) über die Indikationsstellung hinaus erfolgen, allerdings nur nach vorheriger humangenetischer Beratung und schriftlicher Einwilligung des Patienten/der Patientin. Eine entsprechende Befundmitteilung muss dann ebenfalls durch den Humangenetiker durchgeführt werden.

Molekulargenetische Zusatzbefunde (secondary findings), ACMG-Klasse 4 oder 5	Klasse	Evidenzgrad
<p>Molekulargenetische Zusatzbefunde können prinzipiell im Rahmen einer Multi-Gen-Panel- bzw. genomweiten Sequenzierung erhoben und aufgrund der möglichen, klinischen Relevanz ggf. dem Patienten mitgeteilt werden.</p> <p>Ein Anspruch zur Erhebung und Mitteilung von Zusatzbefunden besteht jedoch nicht.</p>	IIb	C
<p>Eine Erhebung von Zusatzbefunden in fachfremden, d. h. nicht kardiovaskulären „Actionable Genes“ über das Fachgebiet hinaus, darf nur nach vorheriger (prädiktiver) humangenetischer Beratung veranlasst werden und setzt ein vorheriges, schriftliches Einverständnis durch den Patienten voraus.</p>	I	C
<p>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 mögliche, assoziierte Erkrankung aufgrund des Zusatzbefundes und bezüglich der individuellen, phänotypischen Ausprägung indiziert.</p>	I	C

**Gen mit potenziell relevantem
Zusatzbefund
(„Actionable gene“, v3.2)[13]**

Arrhythmie-Gene

Brugada-Syndrom	SCN5A
Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardie (CPVT)	CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, RYR2, TRDN
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)	KCNH2, KCNQ1
Langes QT-Syndrom (LQTS)	CALM1, CALM2, CALM3, KCNH2, KCNQ1, SCN5A, TRDN

Kardiomyopathie-Gene

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC/ACM)	DES, DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	ACTC1, BAG3, FLNC, LMNA, MYH7, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM, HOCM)	ACTC1, GAA, GLA, MYBPC3, MYH7, MYL2, PRKAG2, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR

Aortopathie-Gene (HTAD)

Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS), vaskulärer Typ	COL3A1
Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom (LDS), familiäre thorakale Aortenaneurysmen	ACTA2, FBN1, MYH11, SMAD3, TGFBR1, TGFBR2

Cholesterinstoffwechsel-Gene

Familiäre Hypercholesterinämie	APOB, LDLR, PCSK9
--------------------------------	-------------------

Genvarianten mit unklarer klinischer Signifikanz (sog. Varianten unklarer Signifikanz, VUS; ACMG-Klasse 3)

Genvarianten mit unklarer Signifikanz (Varianten der Klasse 3 nach ACMG) [18], 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.

Unter Umständen kann eine Variante der Klasse 3 nach ACMG nach einigen Jahren bzw. bei Kenntnis weiterer Daten (Publikationen, Funktionsdaten zum Pathomechanismus, etc.) re-evaluiert werden und Anlass zur Neubewertung (Re-Klassifikation) 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.

Varianten mit unklarer, klinischer Signifikanz (VUS, ACMG-Klasse 3-Varianten)	Klasse	Evidenzgrad
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.	IIb	C
Eine humangenetische bzw. bioinformatische Re-Evaluation von Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (Klasse 3 nach ACMG) in größeren Intervallen (z. B. 3–5 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.	IIa	C

Klinische und genetische 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 human-genetische Beratung von Verwandten 1. Grades primärpräventiv oder als Ausschlussdiagnostik relevant sein.

Bei der sog. Familiären Kaskadenuntersuchung („cascade screening“) werden 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. 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.

Die Notwendigkeit und Frequenz klinischer Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit definitiver oder genetisch gesicherter Diagnose richtet sich grundsätzlich nach der Schwere der Erkrankung, den Symptomen, und 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 einer familiären Kaskadenuntersuchung wird insbesondere dann empfohlen, wenn aus dem genetischen Befund unmittelbare, therapeutische Konsequenzen folgen [10]. Dann sind auch frühzeitigere Untersuchungen (< 12. Lebensjahr) im Rahmen einer familiären Beratung in Erwägung zu ziehen, die den Krankheitsverlauf in der Familie, Gen- oder Varianten-spezifische Aspekte oder auch den Erbgang (z. B. biallelisch oder digen) miteinbeziehen.

Familienuntersuchungen bei erblichen Herz-Kreis-lauferkrankungen (sog. Kaskadenuntersuchung)	Klasse	Evidenz-grad
<p>Kardiologische Diagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die Erkrankung des Indexpatienten, unabhängig von der klinischen Diagnose und Vorliegen einer kausalen Genvariante</p> <p>Klinische Untersuchung von zunächst unmittelbar verwandten Familienmitgliedern, unter Berücksichtigung von Alterspenetranz der jeweiligen Erkrankung</p>	I	C
<p>Klinische Re-Evaluation von verwandten Familienmitgliedern ohne Erkrankungszeichen für die genetisch-bedingte Herz- oder Gefäßerkrankung des Indexpatienten alle 2–5 Jahre, je nach Alter des jeweiligen Familienmitgliedes, der Schwere der Erkrankung (in der Familie) und der altersabhängigen Penetranz der jeweiligen Erkrankung</p>	I	C
<p>Heterozygotendiagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die nachgewiesene pathogene Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) des Indexpatienten, wenn sich eine diagnostische, therapeutische und/oder prognostische Konsequenz ergibt</p>	I	C
<p>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 Krankheits-spezifischen Merkmalen (therapeutische Implikationen, Erbgang und mögliche, altersabhängige Penetranz (Manifestation) berücksichtigen</p>	I	C
<p>Die Heterozygotendiagnostik bei 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</p>	IIa	C

4.2 Hereditäre Arrhythmie-Formen

Hereditäre, meist monogen bedingte, Arrhythmie-Formen sind zumeist auf Mutationen von kardialen Ionenkanalgenen oder assoziierten Proteinen zurückzuführen [21]. Da das Herz in der Regel strukturell (bzw. ultrastrukturell) unauffällig ist, wird auch von sog. Ionenkanalerkrankungen bzw. ‚Primär elektrischen Erkrankungen‘ gesprochen. Typisch ist neben der familiären Häufung das episodische, durch spezifische Trigger auslösbare Auftreten von klinischen Ereignissen, meist Tachyarrhythmien.

Dabei gehört zu einem Arrhythmie-**Syndrom*** nach Autorenmeinung nicht nur der typische (=beweisende) oder grenzwertige (=hinweisende) **EKG-Befund**, sondern auch mindestens eines der weiteren Kriterien:

- › spezifische **Krankheitssymptome**,
- › positive/indikative **Familienanamnese**,
- › Befund einer **Klasse 4/5 ACMG-Genvariante**.

Die Abgrenzung von Frühmanifestationen einer Kardiomyopathie-Form (wie z. B. DCM, HCM, ARVC), bei der primär elektrokardiographische oder arrhythmogene Auffälligkeiten bestehen, ist klinisch bedeutsam.

Eine **molekulargenetische Diagnostik** sollte grundsätzlich bei symptomatischen Indexpatienten mit eindeutigem Hinweis auf eine Ionenkanalerkrankung erfolgen, insbesondere, wenn die sich hieraus ergebenden diagnostischen und/oder prognostischen Implikationen hoch sind [21].

* Basierend auf den 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death liegt ein Brugada-Syndrom bereits bei leichtem Vorliegen eines charakteristischen EKG vor. (s. auch Eckardt, L., Könemann, H., Bosch, R. et al. Kommentar zu den Leitlinien 2022 der ESC zu ventrikulären Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. Kardiologie 17, 27–38 (2023))

Erkrankung	Mutations-Detektionsrate (Sensitivität)	Diagnostische Implikation	Therapeutische/prognostische Implikation
Langes QT-Syndrom (LQTS)	70–80 %	+++	+++/+++
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)	25 %	+	+/+
Brugada-Syndrom (BrS)	20–30 %	+	+/>+
Katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT)	50–60 %	+++	++/+
Idiopathisches Kammerflimmern	10–20 %	++	++
Andere Arrhythmie-Formen	< 25 %	+	?

Angeborenes Langes QT-Syndrom (LQTS)

Ein LQTS stellt die bekannteste hereditäre Ionenkanalerkrankung dar und ist gekennzeichnet durch eine Verlängerung des QT_c-Intervalls und ggf. weitere Repolarisations-/T-Wellen-Veränderungen, die teilweise pathognomonisch für genetische Unterformen sind.

In den aktuellen ESC-Leitlinien [22] wurden die sog. Schwartz-Kriterien modifiziert; ein LQTS liegt diagnostisch vor, wenn z. B. das QT_c-Intervall > 480 ms ist oder eine pathogene LQTS-Genmutation vorliegt (jeweils 3,5 Punkte). Ist der modifizierte Score niedriger, liegt eine Verdachtsdiagnose vor. Sekundäre Ursachen einer Repolarisationsverlängerung (Medikamente, Elektrolytveränderungen, etc.) sollten zudem immer ausgeschlossen sein. Die genaue Messung des QT_c-Intervalls (Ruhe- und Belastungsbedingungen; Papiergeschwindigkeit 50 mm/s, Tangentenmethode) ist für die korrekte Diagnosestellung relevant.

Für die genetischen LQTS-Unterformen sind teils spezifische Trigger bekannt, die eine Torsade-de-Pointes-Kammertachykardie, Synkopen und den Herztod auslösen können.

LQTS-Core-Gene: *KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2), SCN5A (LQT3)*

Seltene Gene: *CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, KCNE1, KCNJ2, (RYR2), TRDN*

Syndromale Gene: *KCNQ1, KCNE1, CACNA1, KCNJ2*

Katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT)

Die CPVT stellt eine seltene, hereditäre Arrhythmie-Form (geschätzte Prävalenz 1:20.000) dar. Das Ruhe-EKG ist bei strukturell unauffälligem Herz auch meist normal (evtl. leichte Repolarisationsstörungen wie U-Welle oder QT_c-Verlängerung). Wegweisend sind meist polymorphe oder bidirektionale VES bei Herzfrequenzen > 110–120/min; anhaltende, ventrikuläre Tachykardien sind adrenerg – d. h. unter hoher körperlicher oder emotionaler Belastung – vermittelt; Symptome können mild sein, aber auch Synkopen oder Kreislaufstillstand bei Kammerflimmern sind möglich.

CPVT-Core-Gene: *RYR2*

Seltene Gene: *CASQ2, CALM1, CALM2, CALM3, TRDN, TECRL*

Brugada-Syndrom (BrS)

Das BrS stellt eine hereditäre Ionenkanalerkrankung mit oftmals transientem EKG-Muster dar, das durch Medikamente, erhöhten Vagotonus, und insbesondere Fieberzustände demaskiert werden kann.

Diagnosekriterien sind: spontanes Typ 1-EKG, induzierbares Typ 1-EKG bei Patienten mit anamnestisch rhythmogener Synkope, ventrikulären Tachyarrhythmien oder plötzlichem Herztod; die Verdachtsdiagnose kann erwogen werden, bei einem transienten Typ 1-EKG oder anamnestische Hinweise, einem Typ 2- oder Typ 3-EKG.

In jüngerer Zeit sind verschiedene diagnostische Scores, wie z. B. der „Shanghai Diagnostic Score“ zur Risikostratifikation des BrS vorgeschlagen worden.

Brugada-Syndrom-Core-Gene: *SCN5A*

Seltene Gene: *RRAD, TMEM168*

Kurzes QT-Syndrom (SQTS)

Das SQTS ist eine sehr seltene, hereditäre Arrhythmie-Form, die mit Synkopen, Vorhofflimmern und Kammerflimmern bzw. dem plötzlichen Herztod assoziiert ist. Als diagnostische Kriterien wird entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinie [22] ein $QT_c < 360$ ms plus ein weiteres Merkmal (Genmutation; Familienanamnese; überlebte ventrikuläre Tachyarrhythmie/überlebter, plötzlicher Herztod). Eine Diagnostik wird bei klinischem Verdacht oder gesichertem SQTS empfohlen. Ein indikativer genetischer Befund kann bei bis zu 20 % von Indexpatienten erhoben werden. Aufgrund der geringen Anzahl bislang publizierter Fälle sind Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bislang nur unzureichend bekannt.

SQTS-Core-Gene: *KCNH2, KCNQ1, SLC4A3*

Seltene Gene: *KCNJ2*

Syndromale Gene: *KCNJ2*

Weitere (idiopathische) Arrhythmie-Formen

Während für weitere, ventrikuläre wie supraventrikuläre Arrhythmie-Formen – z. B. Vorhofflimmern oder idiopathisches Kammerflimmern – Gene mit möglicher Krankheitskausalität identifiziert worden sind, ist hier die Rate molekulargenetisch positiver Befunde oft niedrig. Zudem fehlen meist valide Daten zu Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

Liegt allerdings eine positive Familienanamnese vor – beispielsweise beim familiär gehäuft auftretenden, anderweitig idiopathischen Vorhofflimmern – sollte eine Genotypisierung erfolgen.

Gene bei weiteren, spezifischen Arrhythmie-Formen: siehe Langfassung.

Molekulargenetische Diagnostik bei Arrhythmien	Klasse	Evidenz-grad
Langes QT-Syndrom (LQTS) isoliert, familiär, syndromal (z. B. ATS, JLNS, TS)	I	C
Langes QT-Syndrom („erworben“) medikamenten-induziert/„erworben“ mit V.a. Torsade-de-pointes-Tachykardien (QT _c -Werte ohne Medikation > 440 ms (Männer) bzw. > 450 ms (Frauen))	I	C
Katecholaminerge polymorphe Kammertachykardien (CPVT)	I	C
Brugada-Syndrom (BrS) gesichert, mit Typ 1-EKG (spontan/induziert)	I	C
Brugada-Syndrom (BrS) Verdacht auf BrS mit Typ 2- oder 3-EKG	IIb	C
Kurzes QT-Syndrom (SQTS)	I	C
Andere Arrhythmie-Formen (z. B. SND, AFIB, PCCD, ...), wenn syndromal oder familiär	I	C
Idiopathisches VF (IVF) oder unklarer, überlebter Herztod (SCA) im Kindes- und Jugendalter	I	C
Idiopathisches VF (IVF) oder unklarer, überlebter Herztod (SCA) im Erwachsenenalter	IIa	C
Andere, idiopathische Arrhythmien (nur bei Evidenz von Krankheitsgenen)	IIb	C
Frühe Repolarisationsstörung (ERS) isoliert, ohne Klinik und mit unauffälliger Familienanamnese	III	C
Kardiologische Diagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die Erkrankung des Indexpatienten, unabhängig von der klinischen Diagnose	I	C
Heterozygotendiagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die nachgewiesene pathogene Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) des Indexpatienten	I	C

4.3 Hereditäre Kardiomyopathien

Strukturelle Kardiomyopathien sind insgesamt häufig und betreffen ca. 1: 200 Personen. Eine genetische Ursache wird je nach Unterform in ca. 30–60 % der Fälle identifiziert. Die genetische Untersuchung kann die Diagnostik unterstützen, therapeutisch und prognostisch hilfreich sein. Im Folgenden werden die häufigsten Kardiomyopathie-Formen erläutert [3, 21].

Kardiomyopathie-Form	Mutations-Detektionsrate (Sensitivität)	Diagnostische Implikation	Therapeutische/prognostische Implikation
Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H(O)CM)	40–60 %	+++	++/+
Dilatative Kardiomyopathie (DCM, NDLVC)	30–40 %	++	+++/>+++
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC, ACM)	40 %	+++	++/>+++
Linksventrikuläre Non-compaction Kardiomyopathie (LVNC)	10–50 %	+	+/-
Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	25–30 %	+	+/>+

Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H(O)CM)

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine der häufigsten, genetisch bedingten Kardiomyopathie-Formen. 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 vier Core-Genen bzw. 11

selteneren Genen ist dabei je nach Hypertrophiemuster unterschiedlich hoch (zwischen 10 % bei sigmoidaler HCM und 80 % bei septal-betonter HCM).

Für die Abklärung der Familie eines HCM-Patienten im Rahmen eines Kaskadenscreenings ist die Kenntnis des Genotyps wichtig und kann Angehörige aus einem langjährigen klinischen Follow-up befreien, wenn der pathologische Genotyp nicht nachweisbar ist. In der Differentialdiagnostik kann ein spezifischer Genbefund u.U. auch unmittelbare, therapeutische Konsequenzen haben, z. B. eine Enzymersatztherapie bei M. Fabry oder TTR-Stabilisatoren bei mtTTR-Amyloidose. Neuere Studien belegen einen zusätzlichen Wert in der Risikostratifizierung.

Die genetische Untersuchung bei Patienten mit isolierter oder syndromaler Form einer HCM wird in aktuellen Empfehlungen als Klasse I C-Empfehlung formuliert, insbesondere, wenn hieraus therapeutische und/oder Konsequenzen in der Kaskadenuntersuchung resultieren. Bei syndromalen Formen besteht ebenso eine Klasse I C-Empfehlung.

HCM-Core-Gene: *MYBPC3, MYH7, TNNT3, TNNT2*

Seltene Gene: *ACTC1, ALPK3, CSRP3, JPH2, MYL2, MYL3, TNNC1, TPM1, ACTN2, FHOD3, KLHL24, PLN*

Syndromale Gene: > 20 Gene; siehe Langfassung.

Dilatative Kardiomyopathie (DCM)/

Nicht-dilatierte linksventrikuläre Kardiomyopathie (NDLVC)

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Kardiomyopathie-Form mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 1:250. Sie ist charakterisiert durch eine systolische Dysfunktion und/oder eine links- bzw. biventrikuläre Dilatation [15]. Eine Form ohne charakteristische Dilatation kann eine Vorform darstellen und wird als Nicht-dilatierte linksventrikuläre Kardiomyopathie bezeichnet (NDLVC).

Eine monogene Ursache wird in ca. 20–35 % der Fälle angenommen. Bei bis zu 50 % der familiären Fälle, die etwa 30 % aller DCM-Fälle ausmachen, kann eine (wahrscheinlich) pathogene Variante in einem DCM-Gen-Panel identifiziert werden.

Durch die Genotypisierung bei einer (familiären) DCM ergeben sich neben diagnostischen und differentialdiagnostischen 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. Dieses beinhaltet ein deutlich erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (*LMNA*-Varianten), AV-Blockierungen und ventrikuläre Tachykardien. Bei Detektion einer (wahrscheinlich) pathogenen Variante zusammen mit klinischen Merkmalen (z. B. männliches Geschlecht, nsVT, reduzierte LVEF, LGE) sollte frühzeitig eine Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation gestellt werden [20]. Varianten in *PLN*, *SCN5A* und *FLNC* sind ebenfalls gehäuft mit plötzlichem Herztod assoziiert.

Eine Genotypisierung wird bei allen familiären DCM/NDLVC-Patienten oder solchen mit Leitungsstörung (AV-Block) empfohlen (Klasse I C), um die Diagnose zu untermauern, die Prognose zu ermitteln und eventuell betroffene Familienmitglieder frühzeitig zu identifizieren. Weiterhin ist bei negativem Variantennachweis bei Angehörigen ein repetitives klinisches Screening nicht weiter erforderlich, was gesundheitsökonomische und logistische Vorteile bietet. Bei einer sporadischen DCM kann eine Genotypisierung zur Risikostratifizierung sinnvoll sein (Klasse IIa C).

DCM-/ NDLVC-Core-Gene:	<i>ACTC1, ACTN2, BAG3, DES, DSP, FLNC, JPH2, LMNA, MYH7, NEXN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, VCL</i>
-------------------------------	--

Seltene Gene:	<i>PLN, mtDNA</i>
---------------	-------------------

Syndromale Gene:	> 10 Gene, siehe Langfassung.
------------------	-------------------------------

Arrhythmogene (rechtsventrikuläre) Kardiomyopathie (ARVC/ACM)

Die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC/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.

Die ARVC/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-Krankheit (*JUP*-Gen) werden autosomal rezessiv vererbt. Die Bedeutung einer genetischen Diagnostik bei der ARVC/ACM ist unumstritten, wobei bei ca. 40–50 % der Patienten mit ARVC/ACM eine oder mehrere genetische Varianten, hauptsächlich in desmosomalen Genen identifiziert werden können. Desmosomen befinden sich in den Glanzstreifen und sind Teil der kardialen

Zell-Zellverbindungsstrukturen, die hauptsächlich für die mechanische Stabilisierung verantwortlich sind.

Der Nachweis ursächlicher Genvarianten ist zudem ein Hauptkriterium der aktuellen Task Force-Kriterien und trägt somit entscheidend zur Diagnosestellung bei [5, 6].

ARVC/ACM-Core-Gene:	<i>DSC2, DSG2, DSP, PKP2</i>
Seltene Gene:	<i>DES, JUP, PLN, TMEM43</i>
Syndromale Gene:	<i>JUP</i>

Linksventrikulärer Non-compaction-Phänotyp (LVNC)

Der Linksventrikuläre Non-compaction-Phänotyp (LVNC; früher auch: NCCM) ist eine morphologische Anomalie der Wand des linken Ventrikels und gekennzeichnet durch das Missverhältnis einer dünnen kompakten Schicht und einer dicken nicht-kompakten Schicht des Myokards. Es finden sich viele, prominente Trabekel mit intertrabekulären Recessus, die in Verbindung mit dem LV-Cavum stehen. Die Diagnose der LVNC wird unabhängig von einer LV-Funktionseinschränkung oder anderen kardialen Krankheitsmanifestationen gestellt; einheitliche Konsensus-Kriterien zur Diagnose fehlen jedoch. Nach aktuellen Leitlinien [3] ist die LVNC zwar ein klar erkennbarer, jedoch nicht unmittelbar pathologischer Phänotyp, z. B. als Ausdruck einer Entwicklungsstörung des Myokards oder reversibel (z. B. im Rahmen einer Schwangerschaft), und nicht einer Kardiomyopathie gleichzusetzen. In ClinGen ist die LVNC derzeit nicht als eigene Krankheitsentität aufgeführt.

Unter isolierter/sporadischer LVNC wird der nicht-familiäre Phänotyp bei einer Person verstanden, ohne dass weitere klinische (Familienanamnese), syndromale oder Kardiomyopathie-Zeichen (DCM, HCM) vorliegen, d. h. mit einer normalen LV-Funktion und LV-Größe.

Die genetischen Ursachen der familiären LVNC (+/- DCM oder HCM) sind heterogen und sind meist autosomal-dominant; bei Kindern finden sich auch autosomal-rezessive, X-chromosomale und auch mitochondriale (matrilineale) Erbgänge.

LVNC-Core-Gene + Kardiomyopathie:

+ DCM-Phänotyp: Siehe Genliste „DCM“

+ HCM-Phänotyp: Siehe Genliste „HCM“

LVNC-Phänotyp: *ACTC1, DES, DSP, MIB1, MYBPC3, MYH7, NONO, RYR2, TAZ, TPM1, TTN;*
(familiär) *RYR2 (Deletion Exon 2, 3)*

*Weitere Gene mit Abbruchvarianten, MAF > Kontrollen,
Weitere Gene mit ns-Varianten, MAF > Kontrollen:
Siehe Langfassung.*

Syndromale Gene: *TAZ*

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. Die RCM kann sowohl genetische als auch nicht-genetische Ursachen haben, z. B. vermehrte Myokardinfiltration und Speicherung von Stoffwechselprodukten bei Amyloidose, M. Fabry oder der Hämochromatose oder vermehrte Fibrosierung (z. B. bei endokardialer Fibroelastose, Sklerodermie, thorakaler Radiatio, Karzinoid-Syndrom, medikamentös).

Bei der isolierten kardialen Form gibt es phänotypische Überschneidungen mit der HCM und DCM. Kinder präsentieren sich häufig mit einer schweren Herzinsuffizienz und haben eine schlechte Prognose, die oft in einer Herztransplantation mündet.

Genetische Formen folgen unterschiedlichen Erbgängen, wobei hauptsächlich autosomal-dominante oder X-chromosomale Vererbung vorkommt. Hervorzuheben ist ein hoher Anteil an *de novo*-Varianten, vor allem im Kindesalter.

Bei familiärer Erkrankung kann eine genetische Diagnostik sinnvoll sein, aber auch bei isolierter, sporadischer Form sollte diese erwogen werden. In ClinGen sind die Gene für die isolierte RCM derzeit nicht kuratiert; zudem ist unklar, welches Core-Gene sind.

RCM-Gene: *ACTC1, DES, FLNC, MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TTN*

Syndromale Gene: *TTR, BAG3, CRYAB, DES, FHL1, FLNC, MYPN*

Molekulargenetische Diagnostik bei Kardiomyopathien	Klasse	Evidenzgrad
Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (H(O)CM)	I	C
Dilatative Kardiomyopathie (DCM), Nicht-dilatierter linksventrikulärer Kardiomyopathie (NDLVC)	I	C
Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC/ACM)	I	C
Linksventrikuläre Non-compaction Kardiomyopathie (LVNC) im Rahmen einer HCM oder DCM oder syndromale Form	I	C
Linksventrikulärer Non-compaction-Phänotyp (LVNC), familiäre Form	IIb	C
Linksventrikulärer Non-compaction-Phänotyp (LVNC), isoliert/sporadisch	III	C
Restriktive Kardiomyopathie (RCM), familiär oder syndromal	I	C
Restriktive Kardiomyopathie (RCM), sporadisch und nach Ausschluss sekundärer Ursachen	IIb	C
Kardiologische Diagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die Erkrankung des Indexpatienten, unabhängig von der klinischen Diagnose	I	C
Heterozygotendiagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die nachgewiesene pathogene Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) bzw. chromosomale Anomalie des Indexpatienten	I	C

4.4 Hereditäre thorakale Aortenerkrankungen (HTAD)

Unter hereditären thorakalen Aortenerkrankungen (englisch: „heritable thoracic aortic disease“ [HTAD]; auch: genetische Aortopathien) werden isolierte (nicht-syndromale) oder syndromale Erkrankungen der Aorta, typischerweise mit aneurysmatischer Erweiterung, zusammengefasst. Die Erkrankung der Aorta verläuft zunächst meist asymptomatisch über eine milde Erweiterung ($\geq 25\%$ des

normalen Durchmessers, als Dilatation bezeichnet) zum Aneurysma ($\geq 50\%$ des normalen Durchmessers) und führt dann häufig zur akuten Dissektion der Aorta. Die Letalität der akuten Dissektion der ascendierenden Aorta (Stanford Typ A) ist extrem hoch und lag in der Ära ohne chirurgische Behandlungsmöglichkeit innerhalb der ersten 48 Stunden bei knapp 40 % und liegt heute trotz Behandlung in spezialisierten chirurgischen Zentren immer noch bei knapp 6 % [8].

Die häufigsten syndromalen HTAD-Formen sind das Marfan-Syndrom (MFS), das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) und das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS). Unter isolierter, nicht-syndromaler HTAD wird auch das (familiäre) thorakale Aortenaneurysma mit/ohne Aortendissektion verstanden. Die Inzidenz thorakaler Aortenaneurysmen liegt bei 5,3 auf 100.000 Personen im Jahr, die einer akuten Aortendissektion bei 7,7 auf 100.000 Personen im Jahr. Etwa 21 % der thorakalen Aortenaneurysmen und Aortendissektionen treten dabei familiär auf [1]. Das Risiko für eine Aortendissektion oder gar Ruptur ist bei HTAD-Patienten bei bereits geringeren Aortendiametern gegeben, weswegen hier eine frühzeitigere operative Versorgung des Aneurysmas empfohlen wird ($\geq 4,5$ cm) als bei degenerativen Aortenaneurysmen ($\geq 5,5$ cm) [7].

HTAD-Erkrankung	Mutations-Detektionsrate (Sensitivität)	Diagnostische Implikation	Therapeutische/prognostische Implikation
Thorakales Aortenaneurysma (+/- Dissektion)	Bis 20 %	++	+++/+
Marfan-Syndrom (MFS)	80–90 %	+++	+++/+
Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)	Unbekannt	+++	+++/+
Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS)	95 %	+++	++/++

Isoliertes („nicht-syndromales“) Aortenaneurysma

Isolierte bzw. „nicht-syndromale“ HTAD (+/- Dissektion) haben neben der Aortenerkrankung keine weiteren, systemischen Manifestationen syndromaler HTAD. Es treten jedoch intrazerebrale arterielle Aneurysmen, einfache Nierenzysten, frühzeitige koronare Herzerkrankung [Gen: ACTA2], konnatale

Mydriasis oder angeborene Herzfehler wie bikuspidale Aortenklappe [*TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *ACTA2*], Coarctatio aortae [*ACTA2*], offener Ductus Botalli auf [*MYH11*). Familiäre Häufung von Aneurysmen (+/- Dissektion) der thorakalen Aorta bei autosomal-dominanter Vererbung, ein junges Manifestationsalter und ggf. das Vorhandensein von syndromalen klinischen Zeichen sollten den Verdacht auf HTAD lenken. Bei bekannter pathogener Genvariante sollte bei Verwandten 1. Grades eine Heterozygotendiagnostik erfolgen und bei Betroffenen ohne Erkrankungszeichen eine klinische (oder ggf. molekulargenetische) Re-Evaluation alle 3 bis 5 Jahre erfolgen, wobei die Untersuchungen die gesamte Aorta und das angrenzende arterielle System inklusive der Hirnarterien umfassen sollten [7].

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 Aneurysmabildung der Aortenwurzel, extraaortale Zeichen, wie z. B. Ectopia lentis, Myopie, Pneumothorax, skelettale Malformationen (Skoliose oder Sternumdeformitäten), Dura-Ektasie oder Striae distensae. Die Ghent-2-Nosologie [11] enthält neben der Aortendilatation und Ectopia lentis, eine *FBN1*-Genmutation und der Familienanamnese auch systemische Diagnosekriterien (z. B. Score ≥ 7) zur Diagnose eines MFS. Die Diagnose kann prinzipiell aufgrund der rein phänotypischen Kriterien gestellt werden; eine pathogene *FBN1*-Genvariante schließt eine Phänokopie durch eine andere Krankheitsentität aus. Ein Durchmesser der proximalen Aorta $\geq 5,0$ cm stellt eine Indikation zum elektiven Aortenersatz dar, bei zusätzlichen Risikofaktoren bereits bei $\geq 4,5$ cm [9].

Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)

Das LDS umfasst Aortenaneurysmen im Bereich der gesamten Aorta, Arterienaneurysmen und Tortuositäten, Hypertelorismus, abnormale Uvula (breit, mit Raphe oder bifid), Gaumenspalte, Kraniosynostose, Klumpfuß und Gelenkkontrakturen. Die Prävalenz des LDS ist unbekannt, jedoch geringer als das MFS. Das LDS ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung des TGF- β -Signalweges mit verschiedenen, genetischen Subtypen. Nach weithin akzeptierter Expertenmeinung ist die Diagnose LDS zu stellen, wenn entweder charakteristische, klinische Befunde eines LDS beim Patienten und bei Familienmitgliedern auftreten und/oder wenn eine pathogene Variante in

einem LDS-Gen nachgewiesen wurde. Es wird angenommen, dass das LDS einen aggressiveren Verlauf der Aortenerkrankung als das MFS hat, weswegen ein prophylaktischer Ersatz der Aorta bei einem Durchmesser $\geq 4,5$ cm, (oder $\geq 4,0$ cm, bei zusätzlichen Risikofaktoren) empfohlen wird, wenn es in Assoziation mit einer pathogenen Variante der Gene *TGFBR1*, *TGFBR2* und *SMAD3* steht. Die Diagnose des LDS erfolgt durch Nachweis einer pathogenen Genvariante in einem der LDS-Gene plus Aortopathie oder/und systemische Manifestationen des LDS.

Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS)

Die Prävalenz des vEDS wird auf zwischen 1: 50.000–100.000 in der Bevölkerung geschätzt; 5 % aller EDS-Fälle sind der vaskuläre Typ (vEDS), der durch eine autosomal-dominant vererbte Kollagenerkrankung (Kollagen Typ-III-alpha1) durch pathogene *COL3A1*-Genvarianten verursacht wird. Letzteres stellt ein relevantes Diagnosekriterium für das vEDS dar. 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 Sinus-cavernosus-Fistel. Zusätzlich gibt es diagnostische *Nebenkriterien* wie die Neigung zu spontanen Blutergüssen, oder dünne, durchscheinende Haut. Eine Beteiligung der Aorta kann alle Gefäßsegmente betreffen und findet sich in ca. 20 % der Träger mit pathogenen *COL3A1*-Genvarianten, mitunter spontan und ohne vorherige Gefäßverweiterung der Aorta. Bei Vorliegen von einem klinischen Hauptkriterium oder von zwei klinischen Nebenkriterien sollte eine Sicherung der Diagnose bzw. eine Bestätigung durch Genanalyse im *COL3A1*-Gen erfolgen. Die Sensitivität einer pathogenen *COL3A1*-Genvariante wird dabei mit bis zu 98 % angegeben. Die häufigsten Gefäßkomplikationen sind Rupturen der mittelgroßen abdominalen Gefäße. Vaskuläre Komplikationen sind daher die häufigste Todesursache bei vEDS. Die mediane Lebenserwartung unterscheidet sich je nach Typ der pathogenen *COL3A1*-Genvariante um bis zu 20 Jahre.

HTAD-Core-Gene:	<i>ACTA2</i>
Seltene Gene:	<i>MYH11</i> , <i>LOX</i> , <i>MYLK</i> , <i>PRKG1</i> , <i>EFEMP2</i>
Syndromale Gene: Marfan:	<i>FBN1</i> , Loeys-Dietz: <i>TGFBR2</i> , <i>TGFBR1</i> , <i>TGFB2</i> , <i>SMAD3</i>
Vaskuläres Ehlers-Danlos:	<i>COL3A1</i> , <i>COL5A1</i>

Molekulargenetische Diagnostik bei HTAD	Klasse	Evidenzgrad
HTAD (isoliert oder syndromal, MFS, LDS, vEDS), Dilatation/Aneurysma +/- Aortendissektion	I	C
Veranlassung der genetischen Untersuchungen durch eine kardiologische/ kinder-kardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung, einen spezialisierten Facharzt oder durch einen Facharzt für Humangenetik (Syndromologe)	I	C
Kardiologische Diagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die Erkrankung des Indexpatienten, unabhängig von der klinischen Diagnose	I	C
Heterozygotendiagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die nachgewiesene pathogene Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) bzw. chromosomale Anomalie des Indexpatienten	I	C

4.5 Potenzielle Krankheitsgene für Arrhythmien, Kardiomyopathien und hereditäre Aortenerkrankungen (ClinGen-Gene mit „limited disease evidence“) [17]

ClinGen Gene mit „limited disease evidence“	
Hereditäre Arrhythmien	
Brugada-Syndrom [#]	(<i>GSTM3</i>) [*]
LQTS (nicht-syndromale Formen)	<i>KCNE1, KCNJ2, CAV3</i>
CPVT	<i>ANK2, KCNJ2, PKP2, SCN5A</i>
SQTS [#]	<i>CACNA1C[#], CACNA2D1[#], CACNB2[#], SLC22A5[#], SCN5A[#]</i>
Hereditäre Kardiomyopathien (nicht-syndromal/syndromal)	
ARVC, ACM	<i>CDH2, CTNNA3, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL3, SCN5A, TGFB3, TJP1, TTN</i>
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>
HCM	<i>ANKRD1, CALR3, KLF10, MYH6, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEXN, PDLIM3, RYR2, TCAP, TRIM63[*] (autosomal-rezessiv), TTN, VCL</i>
LVNC	<i>Keine ClinGen-Evaluation.</i>
RCM	<i>Keine ClinGen-Evaluation.</i>
Hereditäre Aortopathien (nicht-syndromal/syndromal)	
HTAD	<u>Limited:</u> <i>CBS, COL4A3, PKD1, PKD2</i>
	<u>Uncertain:</u> <i>BGN, FOXE3, HCN4, MAT2A, MFAP5, SMAD2, TGFB3</i>
Nicht gelistet: Gene, die nach ClinGen Kuratation entweder als „disputed“ , „refused“ oder „no known disease relationship“ eingestuft wurden.	
ClinGen Definition „LIMITED disease-gene evidence“ (≤ 6 von 18 Klassifikationspunkte): „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“	
[#] Publierte Gene wurden meist als „disputed“ eingestuft. Gen nicht evaluiert.	
[*] Expertenmeinung; () Gen nicht evaluiert.	
Stand: Januar 2024; Änderungen durch neue Erkenntnisse möglich.	

4.6 Angeborene Herzfehler (AHF)

Es können isolierte (nicht-syndromale) (80–85 % aller) oder syndromale (=15–20 % aller) angeborene Herzfehler (AHF) unterschieden werden. In etwa 3–5 % der AHF liegt eine familiäre, nicht-syndromale Form vor. Die Genese ist oft multifaktoriell. Es können sowohl sporadische Fälle sowie auch eine familiäre Häufung auftreten [21].

Genetische Ätiologie der AHF

Sporadische, nicht-syndromale AHF

Pathogene Copy-Number-Variante (CNV)	5 %
Pathogene <i>De novo</i> -Single-Nukleotid-Variante (SNV)	5 %
Unbekannte Ursache	90 %

Syndromale AHF

Einzelner Gendefekt (monogen)	33 %, davon 10 % vererbt, 90 % <i>de novo</i>
CNV	20 % 80 % sonstige CNVs, 10 % Chr. 22q11.2 Mikrodeletions-Syndrom, 6 % Chr. 1p36 Mikrodeletions-Syndrom, 4 % Williams-Beuren-Syndrom
Aneuploidie (meist chromosomal)	14 %, davon 75 % Trisomie 21, 16 % Trisomie 18, 5 % Monosomie X (Turner-Syndrom, X0), 4 % Trisomie 13
Unbekannte Ursache	33 %

Es sollte eine molekulargenetische Diagnostik insbesondere bei syndromalen AHF oder familiären, nicht-syndromalen AHF erfolgen zur Abschätzung des Wiederholungsrisikos (Vererbungsmodus) und weiterer Organbeteiligungen. Je nach Verdachtsdiagnose ist eine Chromosomenanalyse, eine Array-CGH oder eine NGS-basierte Diagnostik indiziert. Bei isolierten, sporadischen AHF ist nur im Einzelfall eine genetische Diagnostik zu empfehlen.

AHF-Gene und chromosomale Anomalien: siehe Langfassung.

Molekulargenetische Diagnostik bei Angeborenen Herzfehlern (AHF)	Klasse	Evidenzgrad
<p>Syndromale AHF, je nach Phänotyp:</p> <p>(1) Durchführung einer NGS (WES oder TES; inkl. CNV-Analyse) und ggf. Trio-Sequenzierung (parentaler Nachweis von möglicherweise pathogenen Varianten zur Feststellung des Vererbungsmodus)</p> <p>(2) Chromosomale Mikroarray-Analyse (CMA) zur Feststellung von Aneuploidien oder CNVs</p>	I	C
<p>Familiäre, nicht-syndromale AHF: WES oder TES</p>	I	C
<p>Isolierte, sporadische AHF: WES und/oder CMA</p>	IIb	C
<p>Veranlassung der genetischen Untersuchungen durch eine kardiologische/ kinder-kardiologische Spezialabteilung mit interdisziplinärer Ausrichtung oder durch einen Facharzt für Humangenetik bzw. einen klinisch erfahrenen Syndromologen</p>	I	C
<p>Kardiologische Diagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die Erkrankung des Indexpatienten, unabhängig von der klinischen Diagnose</p>	I	C
<p>Heterozygotendiagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die nachgewiesene pathogene Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) bzw. chromosomale Anomalie des Indexpatienten</p>	I	C

4.7 Familiäre Hypercholesterinämie (FH) und andere Lipidstoffwechselstörungen

Dyslipidämie-Form	Lipid-, Organ-Phänotyp	Diagnostische Implikation	Therapeutische/prognostische Implikation
Hyperbetalipoproteinämien (ApoB ↑)			
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDL-C > 190 mg/dl Atherosklerose, Aortenstenose, Xanthelasmen/ Xanthome, Arcus lipoides	+++	+++
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	TG > 200 mg/dl, LDL-C > 170 mg/dl (HDL-C < 40 mg/dl) Atherosklerose	-	*
Sitosterolämie	β-Sitosterol > 8 mg/dl, Campesterol > 10 mg/dl Atherosklerose, Xanthome	++	++
Cholesterinester-Speicherkrankheit (Wolman-Krankheit)	LDL-C ↑ Hepatomegalie	+	++

Dyslipidämie-Form	Lipid-, Organ-Phänotyp	Diagnostische Implikation	Therapeutische/prognostische Implikation
Isolierte Hypertriglyceridämie			
Familiäre Chylomikronämie	TG > 500 mg/dl Pankreatitis, abdominale Schmerzen, Hepato-/ Splenomegalie, Xanthome Polygen: 1:1.000 Monogen: < 1:10.000	++	++
Isolierte Hypertriglyceridämie			
Lipoprotein (a)-Erhöhung	Lp(a) > 100 mg/dl Atherosklerose, Aortenstenose	-	-
Hypoalpha-Lipoproteinämie	HDL-C < 20 mg/dl „Fish eye disease“, Niereninsuffizienz	-	-
Hypobeta-Lipoproteinämie	LDL-C < 40 mg/dl	-	+

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist mit einer Prävalenz von 1: 250 eine häufige, monogene Erkrankung in der Kardiologie; sie ist dennoch oft unterdiagnostiziert. Die FH kann eine ausgeprägte Atherosklerose verursachen und in Haut, Sehnen, Augen etc. zu Cholesterinablagerungen führen. Die betroffenen Gene sind der LDL-Rezeptor (*LDLR*, > 90 %), Apolipoprotein B-100 (*APOB*, ca. 5 %) und Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9 (*PCSK9*, ca. 3 %); meist liegt ein kodominanter Erbgang vor. Homozygote bzw. compound-heterozygote Formen sind selten (1: 250.000) und klinisch schwerwiegend.

Diagnose-Scoring der FH nach dem Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)[14]

„Gesichert“: > 8 Punkte, „Wahrscheinlich“: 6–8 Punkte, „Möglich“: 3–5 Punkte

Laboruntersuchung: Nüchtern-LDL-Cholesterin-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 Herzkrankheit (KHK): Bei Männern < 55 Jahre, bei Frauen < 60 Jahre <i>oder</i>	2 Punkte
Zerebrale oder periphere Gefäßerkrankung: Bei Männern < 55 Jahre, bei Frauen < 60 Jahre	1 Punkt
Sehnen-Xanthomata	6 Punkte
Arcus cornealis vor dem 45. Lebensjahr	4 Punkte

Familienanamnese

Verwandter 1. Grades mit KHK oder zerebraler bzw. vaskulärer Erkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre), <i>oder</i>	1 Punkt
Verwandter 1. Grades mit bekanntem LDL-Cholesterin-Spiegel über der 95. Perzentile	
Verwandter 1. Grades mit Sehnen-Xanthomata und/ <i>oder</i> Arcus cornealis	2 Punkte
Kinder < 18. Lebensjahr mit LDL-Cholesterin über der 95. Perzentile	

Ebenso kann bei Nachweis einer pathogenen Genvariante im *LDLR*-, *APOB*- oder *PCSK9*-Gen mittels *DNA-Analyse* die Diagnose gestellt werden (**8 Punkte**). Laut den ESC/EAS-Leitlinien [12] soll eine genetische Testung erfolgen, wenn die Diagnose einer FH klinisch gestellt wurde (z. B. > 8 Punkte auf der DLCN-Skala). Die molekulargenetische Diagnose erlaubt zudem bei homozygoter FH, die Restfunktion des LDL-Rezeptors abzuschätzen.

Etwa 20–40 % der klinisch diagnostizierten FH-Patienten sind ohne Mutationsnachweis und haben entweder eine polygene, familiäre Hyperlipidämie oder eine polygene, gemischte Hyperlipidämie (Fredrickson HLP Typ 2b, mit erhöhtem Risiko für eine frühzeitige KHK). Eine Bestimmung von polygenen Risiko-Scores (PRS) diesbezüglich ist derzeit nicht empfohlen.

Lipoprotein(a)

Laut den ESC/EAS-Leitlinien [12] sollte eine Lipoprotein(a)-/Lp(a)-Messung mindestens einmal im Leben erfolgen, um Personen mit einem hohen KHK-Risiko zu identifizieren. Bei erhöhten Lp(a)-Serumwerten wird eine zusätzliche, genetische Testung nicht empfohlen.

FH-Core-Gene: *LDLR, APOB, PCSK9*

Seltene Gene: *LDLRAP1*

Andere Gene für weitere, seltene Hyperlipidämien oder Hypertriglyceridämien:
Siehe Langfassung.

Molekulargenetische Diagnostik bei Familiärer Hypercholesterinämie (FH) und anderen Lipidstoffwechselstörungen	Klasse	Evidenzgrad
Serumuntersuchungen: Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos wird die Bestimmung von LDL-C- und Lp(a)-Werten im Serum (mindestens einmal) im Erwachsenenalter empfohlen	I	C
Patienten mit einer gesicherten FH (DLCN > 8 Punkte): Überweisung an eine Stoffwechsellambulanz oder an einen FH-Spezialisten; eine molekulargenetische Untersuchung ist indiziert und sollte durchgeführt werden	I	C
Patienten mit einer wahrscheinlichen FH (DLCN 5–8 Punkte): Überweisung an eine Stoffwechsellambulanz oder an einen FH-Spezialisten; eine molekulargenetische Untersuchung sollte erwogen werden	IIa	C
Bestimmung von polygenen Risiko-Scores (PRS) bei erhöhten LDL-C oder Lp(a)- Werten	III	C
Diagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern (Lipidprofil) auf die Erkrankung des Indexpatienten	I	C
Heterozygotendiagnostik von biologisch-verwandten Familienmitgliedern auf die nachgewiesene pathogene Genvariante (Klasse 4/5 nach ACMG) bzw. chromosomale Anomalie des Indexpatienten	I	C

4.8 Pharmakogenetik

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 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 Therapie-Wirkung, Verträglichkeit/Nebenwirkung, Medikamentendosierung

und zudem Medikamenteninteraktion (u. a. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO)).

Das CYP2D6-Enzym ist wesentlich am Metabolismus von ca. 20–30 % der gebräuchlichsten Arzneistoffe, wie z. B. Psychopharmaka, Neuroleptika und Betablocker beteiligt. Varianten mit einer reduzierten Enzym-Aktivität, der „langsame Metabolisierertyp“ hat einen Anteil von ca. 7 %, der „intermediäre Metabolisierertyp“ ca. 40 %, können daher zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen führen und bedingen Dosierungsänderungen.

Allelvarianten im CYP2C9-Gen mit einer verminderten Enzymaktivität (Allele CYP2C9*2 und CYP2C9*3) sind ebenfalls häufig („langsamer Metabolisierertyp“: ca. 4 %, „intermediärer Metabolisierertyp“: ca. 30 %) und damit bei Medikamentendosierungen relevant.

Allelische Varianten im Gen für das Enzym CYP2C19 führen entweder zu einem Verlust (25 %), einer Verminderung oder einer Steigerung der Enzymaktivität. In 3 % der Bevölkerung liegen homozygote oder compound-heterozygote Allele (CYP2C19*2, CYP2C19*3) vor, die z. B. zu einer Clopidogrel-Nonresponse führen.

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

Pharmakogenetische Untersuchungen	Klasse	Evidenzgrad
Bei V.a. erhöhte Medikamentenunverträglichkeit oder mögliche Medikamenteninteraktion: Präparat-spezifische Cytochrom-Genotypisierung , wenn der Verdacht auf einen Metabolisierungsdefekt besteht	I	C

Cytochrom P450-Isoformen und Substrate (Auswahl)

Cytochrom P450	Substrat/Medikament Cytochrom-Inhibitor: (-) Cytochrom-Induktor: (+)
CYP1A2	Substrate: Clopidogrel, Estradiol, Haloperidol, Lidocain, Mexiletin (auch: CYP1A1), Propranolol, Triamteren, Verapamil, s-Warfarin Inhibitoren: u. a. <i>Ticlopidin (-), Lidocain (-), Mexiletin (-), Nifedipin (-), Brokkoli (+), Rosenkohl (+), Insulin (+), Johanniskraut (+), gegrilltes Fleisch (+), Tabakrauch (+)</i>
CYP2C8	Substrate: Treprostinil
CYP2C9	Substrate: Clopidogrel, Fluvastatin, Glibenclamid (aktiver Metabolit), Glimepirid (aktiver Metabolit), Glipizid, Irbesartan, Lesinurad, Lorsartan, Olodanterol, Phenprocoumon, Phenytoin, Rosiglitazon, Torasemid (auch: CYP2C8, CYPC219), s-Warfarin Inhibitoren: u. a. <i>Amiodaron (-), Clopidogrel (-), Fluvastatin (-), Grapefruit (-), Lovastatin (-), Johanniskraut (+)</i>
CYP2C19	Substrate: u. a. ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel; inaktive Vorstufen) Clopidogrel (Aktivierung), Labetalol, Phenytoin, Progesteron, Propranolol, r-Warfarin, Mavacamtem Inhibitoren: u. a. Protonenpumpenhemmer <i>Ticlopidin (-), Grapefruit (-), Orale Antikonzeptiva (-), Johanniskraut (+), Prednisolon (+)</i>
CYP2D6 (20–30 % aller Medikamente)	Substrate: u. a. trizyklische Antidepressiva, Betablocker, SSRI, Antipsychotika, Opiode Alprenolol, Atenolol, Betaxolol, Captopril, Carvedilol, Encainid, Flecainid, Labetalol, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Pindolol, Progesteron, Propafenon, Propranolol, Timolol Inhibitoren: u. a. SSRI <i>Amiodaron (-), Chinidin (-), Ticlopidin (-)</i>

Cytochrom P450-Isoformen und Substrate (Auswahl) (Fortsetzung)

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, Grapefruit-Saft

*Amiodaron (-), Diltiazem (-), Grapefruit (-), Verapamil (-)
Glucocorticoide (+), Johanniskraut (+), Phenytoin (+),
Pioglitazon (+), Troglitazon (+)*

Quellen: <https://www.pharmgkb.org>; <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>; <http://flockharttable.org/>; <https://www.gelbe-liste.de/arszneimitteltherapiesicherheit/cyp-interaktionen>

4.9 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.

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, Gewebeproben, tiefgefrorenes Gewebematerial und u.U. auch eine Formalinfixierte, 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 [19].

Postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie)	Klasse	Evidenzgrad
<p>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, insbesondere wenn zuvor alle durchgeführten Untersuchungen einschließlich der kardiopathologischen Untersuchungen keinen Hinweis auf die Ursache des Todes ergeben haben</p>	IIa	C
<p>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</p>	IIa	C
<p>Eine interdisziplinäre Untersuchung und Anbindung der biologischen Verwandten eines verstorbenen Patienten mit ungeklärtem, kardiovaskulären Todesfall oder mit einer erblichen Herz- und Gefäßerkrankung an einem Referenzzentrum ist sinnvoll und sollte durchgeführt werden</p>	I	C

Literaturverzeichnis

1. 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
2. Anonymous (2019) S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *Medizinische Genetik* 30:469–522
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 44:3503–3626
4. 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
5. Corrado D, Anastasakis A, Basso C et al. (2024) Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol* 395:131447
6. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A et al. (2020) Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* 319:106–114
7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35:2873–2926
8. Harris KM, Nienaber CA, Peterson MD et al. (2022) Early Mortality in Type A Acute Aortic Dissection: Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *JAMA Cardiol* 7:1009–1015
9. 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. *Circulation* 146:e334–e482
10. 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 Genom Precis Med* 14:e000086
11. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47:476–485
12. 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

13. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS et al. (2023) ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 25:100866
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. (2013) Familial hypercholesterolaemia 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
15. 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
16. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P et al. (2013) ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 15:733–747
17. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD et al. (2015) ClinGen—the Clinical Genome Resource. *N Engl J Med* 372:2235–2242
18. 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
19. Schulze-Bahr E, Dettmeyer RB, Klingel K et al. (2021) Postmortale molekulargenetische Untersuchungen (molekulare Autopsie) bei kardiovaskulären und bei ungeklärten Todesfällen. *Der Kardiologe* 15:176–193
20. 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
21. Wilde AaM, Semsarian C, Márquez MF et al. (2022) European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 24:1307–1367
22. 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* 43:3997–4126



© 2024 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Diese Pocket-Leitlinie darf in keiner Form, auch nicht auszugsweise, ohne ausdrückliche Erlaubnis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vervielfältigt oder übersetzt werden.

Herausgeber ist der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, bearbeitet wurden die Leitlinien im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin.

dgk.org

Das Pocket-Konsensuspapier gibt die Ansichten der beteiligten Fachgesellschaften wieder und wurde unter sorgfältiger Prüfung der wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnisse und der zum Zeitpunkt ihrer Datierung verfügbaren Evidenz nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Die beteiligten Fachgesellschaften sind nicht verantwortlich für Widersprüche, Diskrepanzen und/oder Uneindeutigkeiten zwischen dem Pocket-Konsensuspapier und anderen von den zuständigen Gesundheitsinstitutionen veröffentlichten offiziellen Empfehlungen oder Leitlinien, insbesondere in Bezug auf gebotene Maßnahmen zur Gesundheitsversorgung oder auf Behandlungsstrategien. Die Angehörigen der Heilberufe werden ermutigt, das Pocket-Konsensuspapier bei der Ausübung ihrer klinischen Diagnosen sowie bei der Festlegung und Umsetzung präventiver, diagnostischer oder therapeutischer medizinischer Strategien umfänglich zu berücksichtigen. Das Pocket-Konsensuspapier hebt jedoch in keiner Weise die individuelle Verantwortung der Angehörigen der Heilberufe auf, angemessene und sachgerechte Entscheidungen unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands des einzelnen Patienten und gegebenenfalls in Absprache mit diesem und dem Pflegepersonal des Patienten zu treffen. Das Pocket-Konsensuspapier befreit die Angehörigen der Heilberufe auch nicht davon, die einschlägigen offiziellen aktualisierten Empfehlungen oder Leitlinien der zuständigen Gesundheitsinstitutionen sorgfältig und umfassend zu berücksichtigen, um den Fall jedes einzelnen Patienten im Lichte der wissenschaftlichen Erkenntnisse und gemäß den jeweiligen einschlägigen ethischen und beruflichen Pflichten zu behandeln. Ebenso liegt es in der Verantwortung der Angehörigen der Heilberufe, die zum Zeitpunkt der Verordnung geltenden Regeln und Vorschriften für Arzneimittel und Medizinprodukte zu beachten und sich vor einer klinischen Entscheidung zu vergewissern, ob das Pocket-Konsensuspapier zwischenzeitlich aktualisiert wurde.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Tel: +49 (0) 211 600 692 - 0

Fax: +49 (0) 211 600 692 - 10

E-Mail: info@dgk.org

Web: dgk.org

Börm Bruckmeier Verlag GmbH

978-3-89862-848-8



9 783898 628488