DILATERT KARDIOMYOPATI – ICD-INDIKASJONER

Kristina Haugaa
Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Vurderinger for sekundærprofylaktisk implanterbar hjertestarter (ICD) er ofte uproblematiske da det er kjent at ved overlevd hjertestans foreligger det høy risiko for nye hendelser. I motsetning til dette er vurderinger for primærprofylaktisk ICD (ppICD) ofte vanskelige. Indikasjon for ppICD ved ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati har tidligere hatt klasse 1-indikasjon hvis det foreligger ejeksjonsfraksjon (EF) < 35 % og symptomatisk hjertesvikt (New York Heart Association (NYHA)-klasse II–III), hjertesvikten er optimal medisinsk behandlet og pasientens leveutsikter er > 1 år (1).

I 2022-retningslinjene til European Society of cardiology (ESC) for ventrikkeltakykardi (VT) og plutselig hjertedød ble denne indikasjon nedgradert til klasse IIa (2). Et av argumentene var at nyere studier ikke viste overbevisende effekt av ppICD på overlevelse hos pasienter med ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati (DCM) (3). Imidlertid er det derved ikke sagt at ppICD ikke er nyttig ved DCM. Tvert imot er det en rekke tilstander av DCM der ppICD må vurderes før EF faller til < 35 %. Disse tilstander er forårsaket av genetisk DCM. De nyeste retningslinjene for ppICD ved ikke-iskemisk DCM er genotypespesifikke (4).

Genotyper ved DCM og betydning for ppICD-vurderinger

Sykdomsgivende genvarianter forekommer hos opptil 40 % av DCM-pasientene i moderne kohorter, og hos 10-15 % i kjemoterapiindusert, alkoholisk eller peripartum DCM. Selv om forekomsten av genetiske varianter er høyere ved familiær DCM, identifiseres også sykdomsgivende genetiske varianter i over 20 % av ikke-familiære



Foto: Bildmakarna

DCM-tilfeller (4). Begrepet idiopatisk er stadig mindre brukt ettersom man i større utstrekning finner årsaken til DCM ved genetisk undersøkelse.

Lamin-mutasjon var en av de første genotypene som fikk oppmerksomhet som årsak til familiær DCM. De senere år har en rekke andre genotyper blitt påvist som årsak til familiær DCM: mutasjon i titin (TTN-genet) som den hyppigste årsak til genetisk DCM, samt mutasjoner i i genene som koder for filamin C (FLNC), phospholamban (PLN), BAG3, RBM20 og DSP for å nevne noen.

Genotypen har blitt alt viktigere å kjenne til, da behandlingen og indikasjonen for ppICD avhenger av denne. I 2023 retningslinjene til ESC for kardiomyopatier har man listet opp de gener som har særlig høy risiko for ventrikulære arytmier, og der vurderingen for ppICD starter allerede ved EF < 45 %, altså ved betydelig bedre hjertefunksjon enn tidligere indikasjonsgivende EF < 35 %. Ved noen av disse genotypene er det en risikokalkulator tilgjengelig på internett for å estimere risiko for alvorlig arytmi og som dermed kan hjelpe i vurderingen om det er indikasjon for ppICD. Disse er angitt i tabell 1 og blir nærmere beskrevet for hver genotype nedenfor.

Gene	Annual SCD rate	Predictors of SCD
LMNA	**5–10%**	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using LMNA risk score https://lmna-risk-vta.fr
***FLNC*-truncating variants**	5–10%	LGE on CMR LVEF<45%
TMEM43	5–10%	Male Female and any of the following: LVEF <45%, NSVT, LGE on CMR, >200 VE on 24h Holter ECG
PLN	3–5%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using *PLN* risk score https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny LVEF<45% LGE on CMR NSVT
DSP	3–5%	LGE on CMR LVEF<45%
RBM20	3–5%	LGE on CMR LVEF<45%

Tabell 1. Genotyper med spesielt høy risiko for arytmi og tilhørende risikofaktorer. Modifisert fra 2023 ESC Guidelines on cardiomyopathies (Arbelo et al. (4)).

Lamin A/C – varianter

Lamin-varianter kan utgjøre ca. 10-13 % av de genetiske DCM-ene og er karakterisert av malignt forløp og høye penetrans blant familiemedlemmer. Lamin A/C (LMNA)-mutasjoner kan i tillegg til hjertesykdom også gi muskelaffeksjon og inngår i klassifikasjonen for limb-girdle og Emery-Dreifuss' muskeldystrofi (4).

Vi har lenge kjent til at lamin A/C-pasienter har en progredierende sykdom som ofte starter med atrioventrikulær (AV)-blokk, etterfulgt av atrieflimmer og ventrikkeltakykardier, og så til slutt reduksjon av hjertefunksjon og hjertesvikt. De fibrotiske ventriklene dilaterer ofte ikke særlig mye, og tilstanden er kalt *non-dilated left ventricular cardiomyopaty* (NDLVC) i de nye kardiomyopati-retningslinjene (4). Desto viktigere er det å ikke vente med ppICD til EF blir < 35 %.

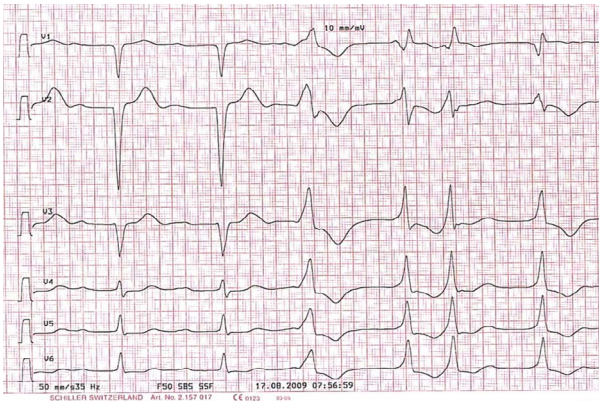
Ulike risikostratifiseringer har inkludert markører slik som AV-blokk (figur 1), mannlig kjønn, *non-missense*-varianter, treningshistorikk, EF < 45 % og ikke-vedvarende VT (5-8).

Risikokalkulatoren for LMNA-mutasjoner inkluderer parameterne mannlig kjønn, *non-missense*-variant, venstre ventrikkel-EF og PQ-tid (https://lmna-risk-vta.fr). Evalueringsstudier har påpekt at mannlig kjønn og *non-missense*-varianter er de svakeste prediktive parameterne (9). Risikoen hos kvinner med laminsykdom må ikke undervurderes.

ESC-retningslinjene (2) anbefaler ppICD (klasse IIa) når estimert 5-års risiko for livstruende ventrikulær arytmi er ≥ 10 % basert på risikokalkulatoren (https://lmna-risk-vta.fr). Forekomst av ikke-vedvarende VT, venstre ventrikkels EF < 50 % eller AV-blokk er risikomarkører for arytmi.

Valg av *device*

Ettersom AV-blokk er en sterk risikofaktor for malign arytmi er det etablert å implantere et ICD-system hvis pasienten trenger pacemaker grunnet høygradig AV-blokk (10). Vanlig praksis er å avvente kardial resynkroniseringsterapi (CRT) frem til det er klinisk indikasjon i form av hjertesvikt. Denne praksis er ikke systematisk utprøvd. LMNA-mutasjon-pasienter responderer godt på CRT når retningslinjeindikasjoner for CRT er til stede (11).



Figur 1. EKG med prekordialavldedninger fra en pasient med LMNA-mutasjon. EKG viser lave R-bølger, AV-blokk grad 1 og ekstrasystoli.

Oppfølging

Risikovurderingen for ppICD bør starte hos alle pasienter med mutasjoner i LMNA fra første kliniske kontakt. EKG, Holter-EKG, ekkokardiografi og MR av hjertet utføres ved første kontakt. Arbeids-EKG kan utløse VT og er derfor en nyttig undersøkelse. Pasienten følges i hvert fall årlig med EKG, arbeids-EKG, Holter-EKG og ekkokardiografi. MR kan repeteres ca. hvert 5 år hvis fenotypen ikke indiserer tidligere undersøkelse. Ved MR ser man spesielt etter fibrose som typisk er lokalisert septalt hos disse pasientene (5).

Trening

Flere studier har vist at idrett øker akutt arytmirisiko, og at både høyintensitets- og lavintensitets-idrett kan påvirke langtidsprognosen av sykdommen (7)[7].

Phospholamban-varianter

Phospholamban (PLN)-mutasjoner som årsak til DCM er en variant som det finnes mye av i Nederland, men som også forekommer i kluster rundt Ålesund og andre steder i Norge. Sykdommen er karakterisert av hjertesvikt, men også av ventrikulære arytmier og har overlappende fenotype med både DCM og arytmogen høyreventrikkel-kardiomyopati (ARVC). Sykdommen kan være høyre-dominant, venstre-dominant eller biventrikulær. EKG viser ofte lav voltage i prekordialavledninger.

Det er utviklet en PLN-mutasjon risikokalkulator for ppICD: https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny

Følgende risikomarkører inngår i risikokalkulatoren:

- EF
- R-voltage fra EKG
- Antall EKG-avledninger med T-inversjoner
- Antall ventrikulære ekstraslag (VES) / 24 timer

ESC-retningslinjene [4] anbefaler ppICD (klasse IIa) når estimert 5-års risk for livstruende ventrikulære arytmi ifølge *PLN risikoskår* er > 10 % (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) eller venstre ventrikkels EF < 50 % og ≥2 risikofaktorer (synkope, sen kontrastoppladning (*late gadolinium enhancement*, LGE) på MR hjerte og induserbar vedvarende monomorf VT på programmert ventrikkelstimulering).

I tillegg er forekomst av ikke-vedvarende VT og venstre ventrikkels EF < 45 % risikomarkører for arytmi.

Filamin C

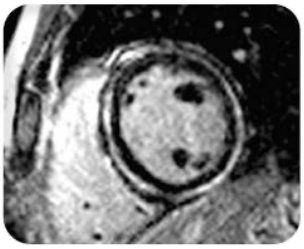
Trunkerende varianter av filamin C (FLNC) er høyrisiko genotype ved DCM. Trunkerende menes at den genetiske varianten fører til at proteinet blir kortere enn normalt og er derfor mer sannsynlig sykdomsgivende. MR hjerte viser ofte ringformet fibrose (4).

Risikomarkører for ventrikulære arytmier er venstre ventrikkels EF < 45 % og LGE på MR hjerte.

Desmoplakin

Varianter i desmoplakin (DSP)- genet kan gi fenotyper som DCM, men også fenotyper som ligner på ARVC med hyppige arytmier. Spesielt for DSP-pasienter er at de kan presentere seg med brystsmerter og også med troponinutslipp. Det er viktig å teste DSP-varianter som underliggende årsak hos unge pasienter med residiverende brystsmerter og troponinutslipp, da DSP genotypen utgjør en stor risiko for livstruende arytmier.

MR funn ved DSP-DCM viser typisk midtventrikulær fibrose som er ringformet i venstre ventrikkel (4).



Figur 2. MR-bilde fra DSPDCM-pasient. Modifisert fra (4).

Risikostratifisering for ppICD hos DSP-DCM-pasienter uten tidligere symptomer er vanskelig. Ventrikulære arytmier kan forekomme også ved sparsomme EKG-forandringer eller funn ved ekkokardiografi eller MR. Til forskjell fra de fleste andre genoty-

per virker kvinner å ha høyere risiko for arytmi (12).

ESC-retningslinjene for kardiomyopatier (4) angir ingen spesifikk risikostratifisering, men angir følgende risikomarkører ved vurdering av ppICD:

EF < 45 % og LGE på MR.

Det er nylig publisert en ny risikokalkulator for DSP-varianter (www.dsp-risk.com (12)). Parametere som inngår i risikokalkulatoren, er kjønn (høyere risiko for kvinner), ikkevedvarende VT,

EF < 50 %,

moderat til alvorlig høyre ventrikkeldysfunksjon og antall VES ved 24 timers EKG.

Titin

Titin (TTN)-varianter er ikke nevnt som høyrisiko-gen i retningslinjer. Imidlertid er det et viktig gen å kjenne til da TTN-varianter er den vanligste årsaken til familiær DCM. TTN-varianter kan forklare den økte sårbarheten for utvikling av DCM for eksempel ved kjemoterapiindusert, alkoholisk eller peripartum DCM. TTN-varianter fører oftest til hjertesviktutvikling i litt høyere alder. Imidlertid er det også økt risiko for arytmier, og man bør monitorere både for atrieflimmer og ventrikulære arytmier regelmessig.

Det foreligger ingen spesifikk risikovurdering eller kalkulator for ppICD.

Sammenfatning

Det har kommet betydelig ny kunnskap i vurderingen av ppICD ved ikke-iskemisk DCM som er viktig å kjenne til for alle kardiologer. Spesifikke genotyper innebærer høy risiko for livstruende arytmier som gjør at gentesting er viktig for å gjøre korrekt ICD-vurdering. Risikoen ved disse genotyper er ofte økt ved kun lett nedsatt EF.

Referanser

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015; 36): 2793-867.
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2022; 43: 3997-4126.
3. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016; 375: 1221-30.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44: 3503-3626.
5. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. Europace 2014; 16: 563-71.
6. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. Eur Heart J 2018; 39: 853-860.
7. Skjølsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA et al. Exercise is associated with impaired left ventricular systolic function in patients with lamin A/C genotype. J Am Heart Assoc 2020; 9: e012937.
8. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 493-500.
9. Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjølsvik ET et al. Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies – External validation of the LMNA-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. Heart Rhythm 2023; 20: 423-429.
10. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Europace 2022; 24: 71-164.
11. Sidhu K, Castrini AI, Parikh V et al. The response to cardiac resynchronization therapy in LMNA cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2022; 24: 685-693.
12. Carrick RT, Gasperetti A, Protonotarios A et al. A novel tool for arrhythmic risk stratification in desmoplakin gene variant carriers. Eur Heart J 2024; 45: 2968-2979.