

ARVC Selbsthilfegruppe, München, 23.02.2019

Symposium: **ARVC – Selbsthilfe trifft Fachwissen**



Diagnose der ARVC ...

... Diagnosekriterien und deren Wertigkeit

Prof. Dr. Thomas Wichter

Klinik für Innere Medizin / Kardiologie
Herzzentrum Osnabrück / Bad Rothenfelde

Niels-Stensen-Kliniken,
Marienhospital Osnabrück
Osnabrück, Germany

thomas.wichter@niels-stensen-kliniken.de





**Keine Interessen-
konflikte**

Der ARVC-Selbsthilfe e.V. lädt ein zum

Symposium im Rahmen des Tages der Seltenen Erkrankungen 2019

mit Unterstützung

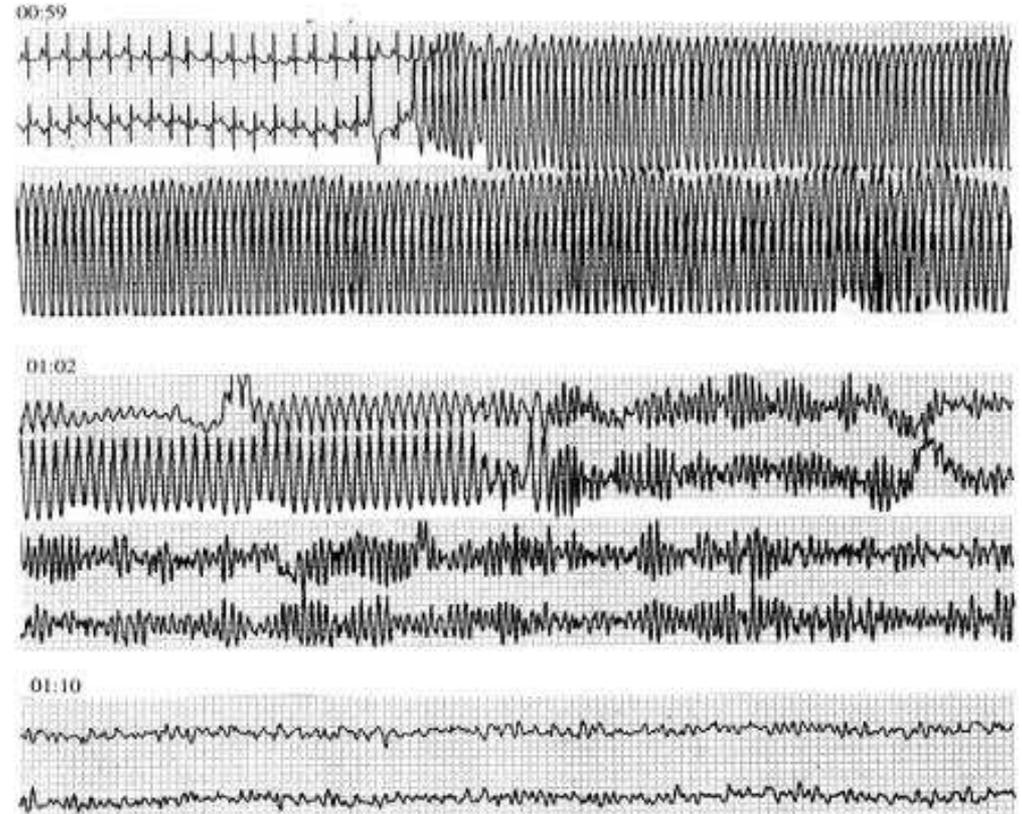
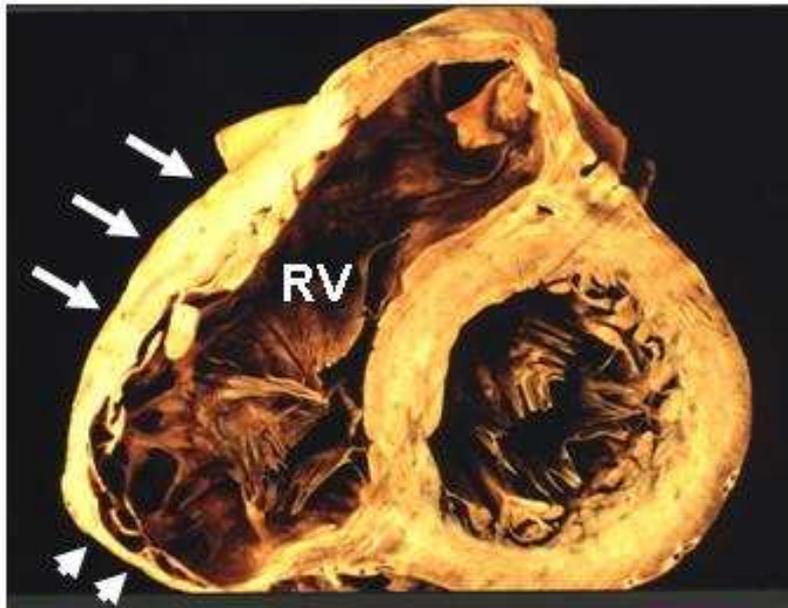
des European Reference Network (ERN) Guard-Heart, der AG 12 Kardiomyopathien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und des Bayerischen Rundfunks (BR)

ARVC-SELBSTHILFE TRIFFT FACHWISSEN

Ärzte, Patienten und Wissenschaftler im Dialog

**Samstag, 23. Februar 2019
10.30 bis 16.30 Uhr**

Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)



Aziz et al., Circulation. 2000;101;825-827

Wichter T et al. Internist. 2004;45:1125-35

ARVC Task Force Diagnose-Kriterien 1994

Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy

William J McKenna, Gaetano Thiene, Andrea Nava, Fabrice Fontaliran, Carina Blomstrom-Lundqvist, Guy Fontaine, Fulvio Camerini on behalf of the Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology, supported by the Schoepfer Association

Nachteile der 1994 ARVC Diagnose-Kriterien

■ Hohe Spezifität

- Erfassung symptomatischer Index-Pat. mit oder ohne Vorhofflimmern, klassischer ARVC und nach plötzlichem Herztod

■ Geringe Sensitivität

- Frühe Krankheitsphase, Screening kaum erkannt

■ Fehlen standardisierter Untersuchungsprotokolle

■ Keine quantitative Messungen oder Grenzwerte

■ Rein subjektive Bewertungskriterien

- EKG, Bildgebung, Herzmuskelbiopsie, u.a.

Aktualisierung erforderlich !



ARVC Task Force Diagnose-Kriterien 2010



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

European Heart Journal

doi:10.1093/eurheartj/ehq025

SPECIAL REPORT

Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia

Proposed Modification of the Task Force Criteria

Frank I. Marcus^{1*} Chair, William J. McKenna² Co-Chair, Duane Sherrill¹, Cristina Basso³, Barbara Baucé³, David A. Bluemke⁴, Hugh Calkins⁵, Domenico Corrado³, Moniek G.P.J. Cox⁶, James P. Daubert⁷, Guy Fontaine¹⁰, Kathleen Gear¹, Richard Hauer⁶, Andrea Nava³, Michael H. Picard¹¹, Nikos Protonotarios¹³, Jeffrey E. Saffitz¹², Danita M. Yoerger Sanborn¹¹, Jonathan S. Steinberg⁹, Harikrishna Tandri⁵, Gaetano Thiene³, Jeffrey A. Towbin¹⁴, Adalena Tsatsopoulou¹³, Thomas Wichter¹⁵, and Wojciech Zareba⁸

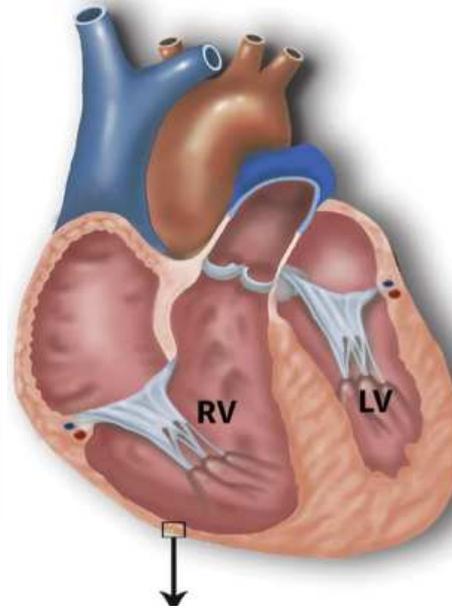
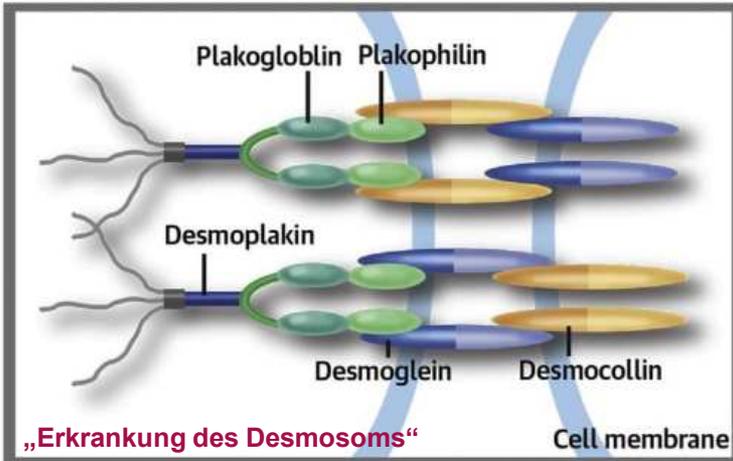
Vorteile der 2010 ARVC Diagnose-Kriterien

- Einbeziehung neuer Kenntnisse und Technologien
- Kriterien wurden definiert und quantifiziert
- Spezifische ARVC-Kriterien als MAJOR aufgewertet
- Neue Kriterien hinzugefügt:
 - EKG: „terminal activation duration = TAD“
 - Arrhythmien: VT mit LSB und superiorer Achse
 - Genetische Kriterien
- **Höhere Sensitivität ohne Verlust an Spezifität**
 - Erfassung früher Stadien der ARVC, Familien-Screening
- **Verbesserte diagnostische Wertigkeit**

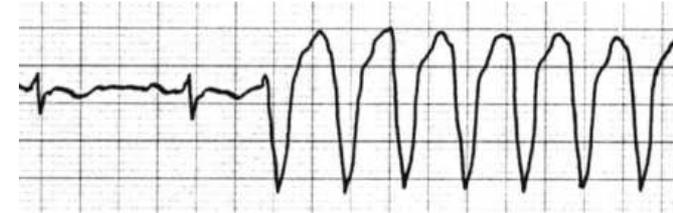
Diagnose-Kriterien der ARVC

International ARVC Task Force (2010)

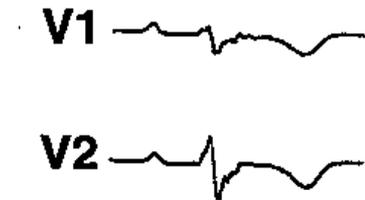
Genetik und Familien-Analyse



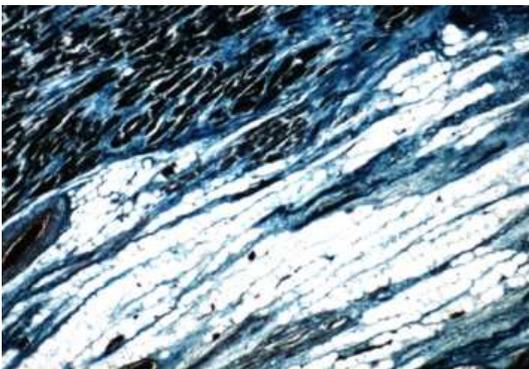
Kammer-Arrhythmien (LSB-VT)



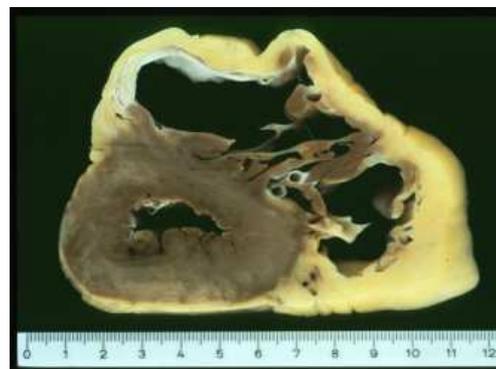
EKG: Depolarisation + Repolarisation



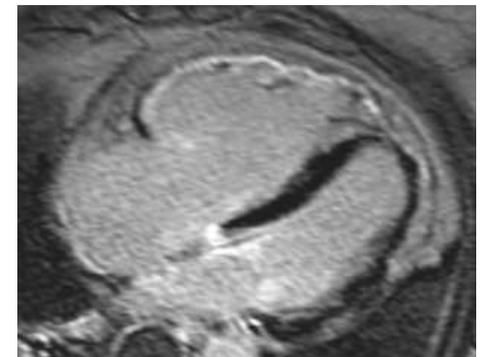
Gewebe Charakterisierung



Pathologie



RV-/LV- Struktur / Wandbewegung



ARVC Diagnose-Kriterien 2010 (mit Angaben zu quantitativen Grenzwerten)

- **Definitive Diagnose:**
2 major *oder* 1 major + 2 minor *oder* 4 minor Kriterien *
- **Grenzwertige Diagnose (borderline) :**
1 major + 1 minor *oder* 3 minor Kriterien *
- **Mögliche Diagnose:**
1 major *oder* 2 minor Kriterien *
- **Unwahrscheinliche Diagnose:**
1 minor Kriterium

* aus verschiedenen Kategorien

Unterdiagnostiziert ...?

- ... Erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod
verminderte / fehlende Therapie (kein ICD-Schutz)

Überdiagnostiziert ...?

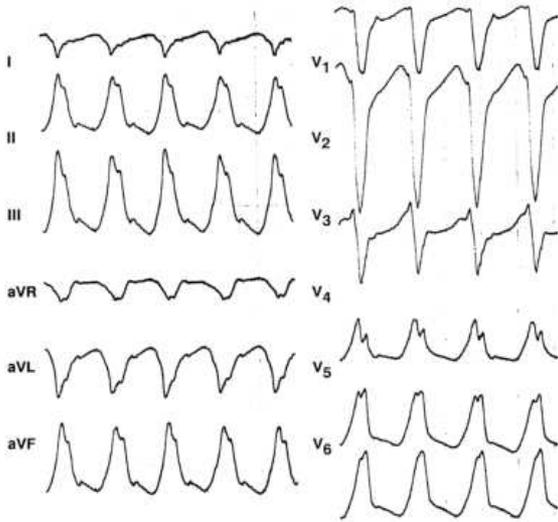
- ... Stigmatisierung („labeling“)
potentielle Konsequenzen für Sozialleben, Sport, Versicherungen, etc.
- ... Unberechtigte ICD-Indikationen
Komplikationen, inadäquate Schocks, etc.

Fehldiagnostiziert ...?

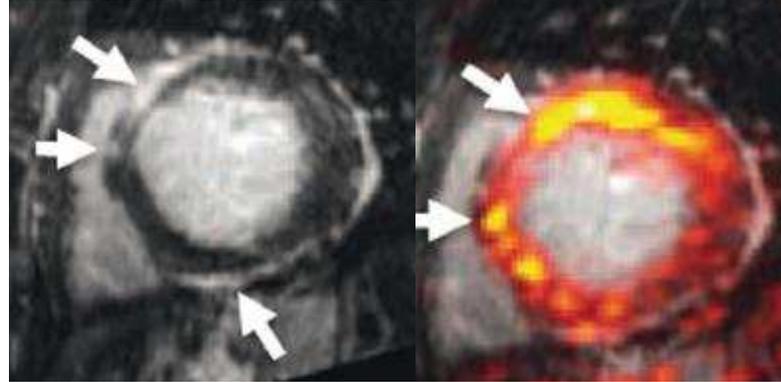
- ... andere, der ARVC ähnliche Erkrankungen unentdeckt
(Myokarditis, Sarkoidose, Kardiomyopathien, etc.)
- ... spezifische Therapieoptionen ungenutzt

Prüfe genau: Ist es wirklich ARVC?

... oder ist es eine ähnliche differentialdiagnose?



Idiopathische RVO-VT

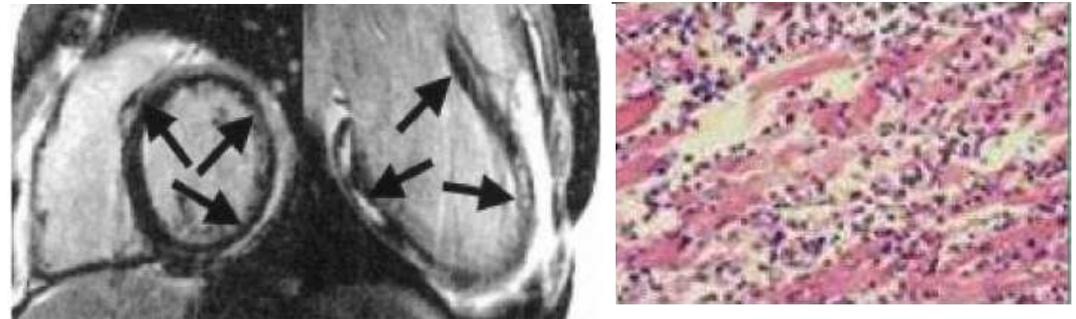


Sarkoidose des Herzens



Restriktive
Kardiomyopathie

**Stelle die korrekte
Diagnose
für eine gezielte Therapie !**



Myokarditis (akut / chronisch)

Stelle die korrekte Diagnose der ARVC: Grundsätze

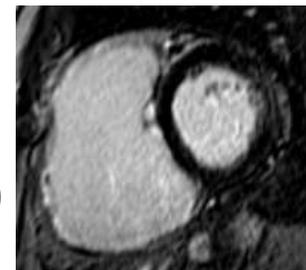
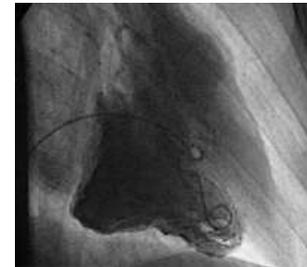
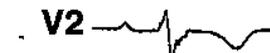
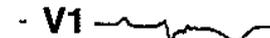
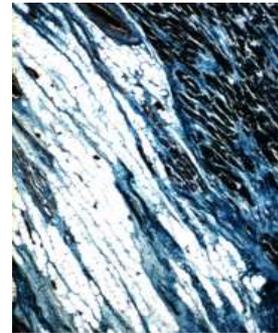
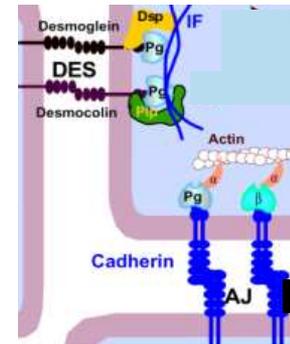
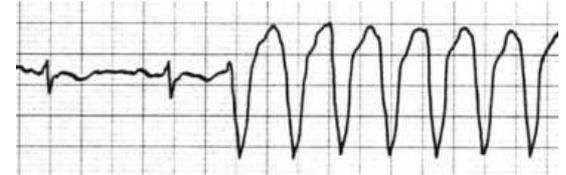
- **Multi-modale Diagnostik** (Kombination von Tests = max. Information)
- **Abgestimmte Untersuchungs-Protokolle für ARVC**
EKG-Registrierung (Geschwindigkeit + Filter), spezielle Echo-Views für RV, Angio-Projektionen, MRI Protokoll, zielgerichtete Biopsie, 3D EP-Mapping
- **Vermeide „Bias“ bei Anmeldung von Untersuchungen**
Fragestellung kann Befundung beeinflussen („Befunde vereinbar mit ...“)
- **Befundung / Interpretation erfordert ARVC-Erfahrung**
- **Genetische Diagnostik: Identifikation von Genträgern**
„Cascade-Screening“ in Familien hilft, betroffene Verwandte zu identifizieren
Detaillierte Diagnostik mit engmaschigem Follow-up oder Entwarnung
- **Balancierte Bewertung durch ARVC-Experten**
Beratung und Empfehlungen zum Management der ARVC (Patient + Familie)

Diagnose der ARVC

Was ist typisch für ARVC ?

Beachte die klinischen Merkmale!

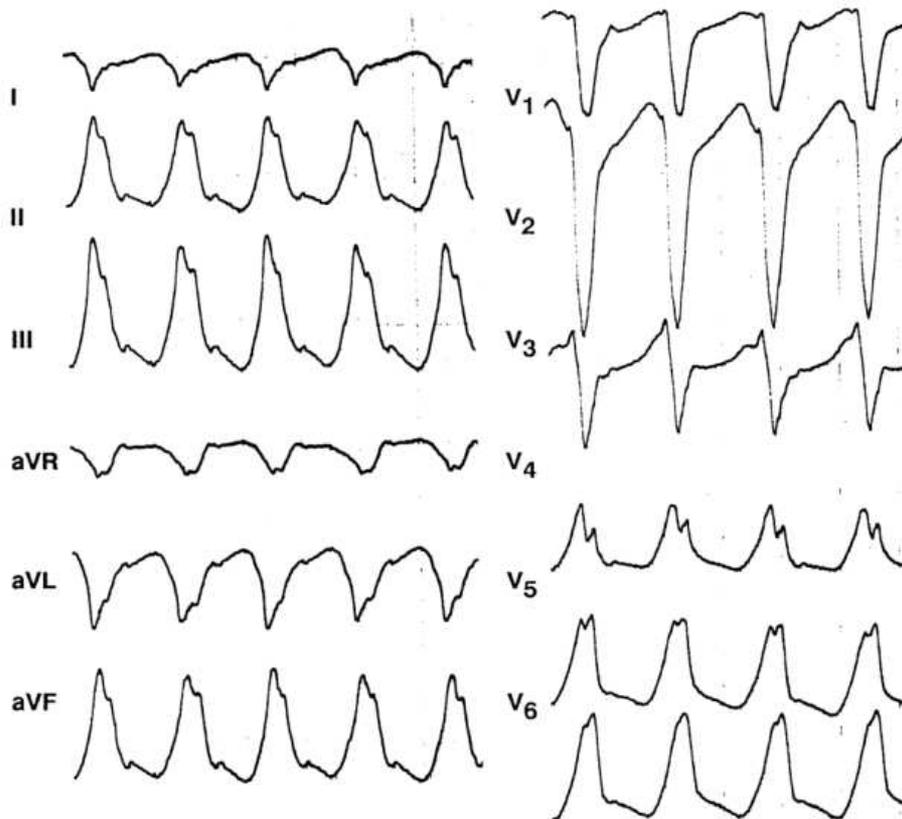
- Junge, scheinbar gesunde Patienten
- Arrhythmien aus der Herzkammer (LSB)
- Auslösbar durch starke Belastungen
- Erhöhte Häufigkeit unter Athleten
- Familien Anamnese (ARVC, plötzl. Herztod)
- Genetik-Hintergrund (Desmosom-Proteine)
- Folgen der Pathologie (Pathophysiologie)
 - EKG-Veränderungen rechtspräkordial
 - Veränderungen von Struktur + Funktion (RV/LV)
 - Linksventrikuläre Beteiligung (häufig, teils dominant)



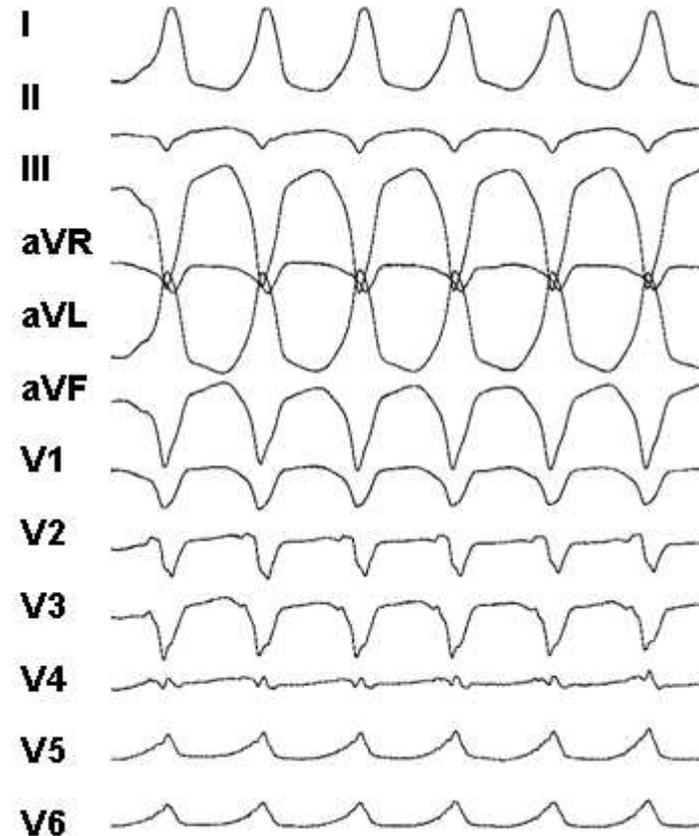
Diagnose der ARVC

Arrhythmien (VT, nsVT, VES)

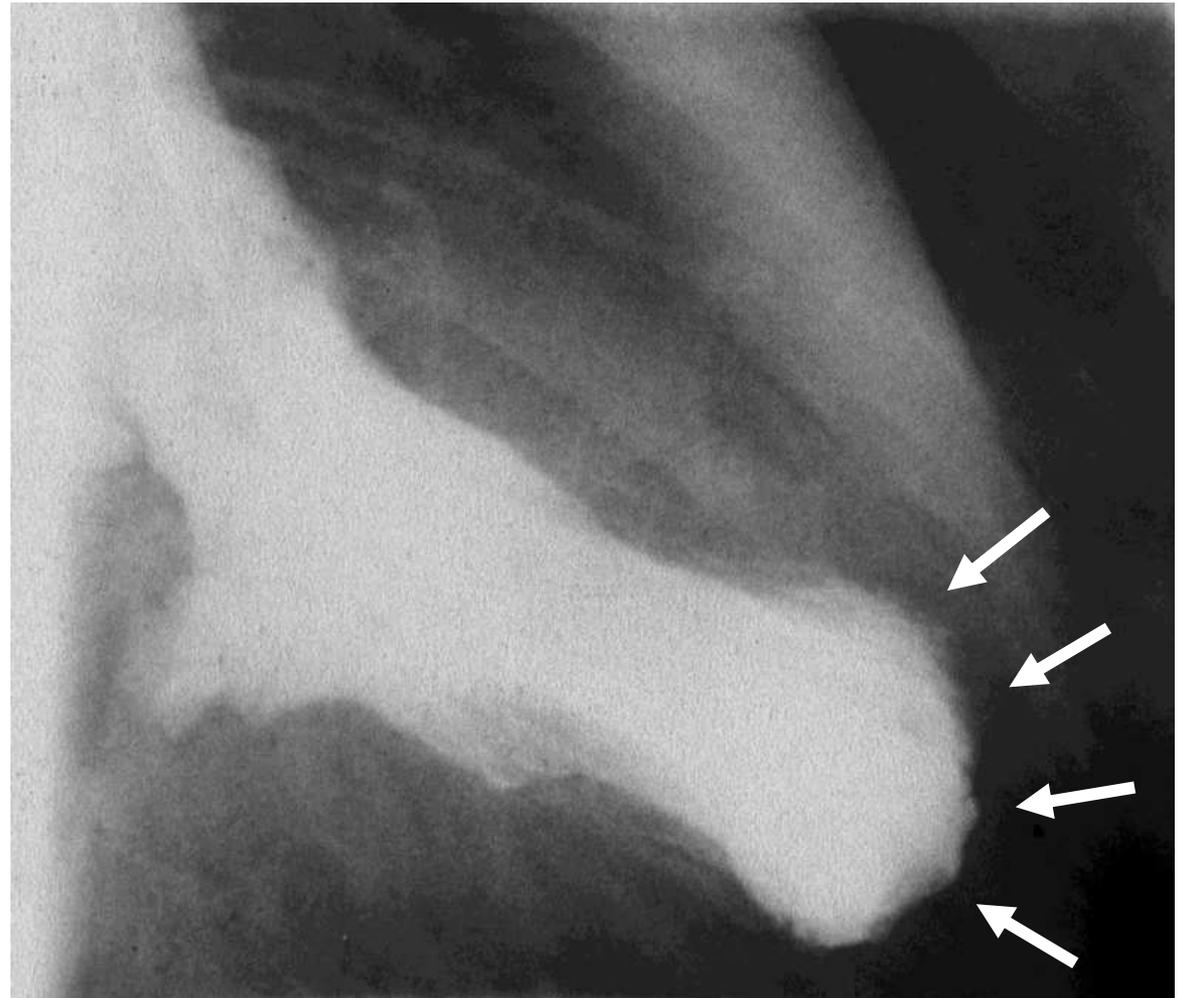
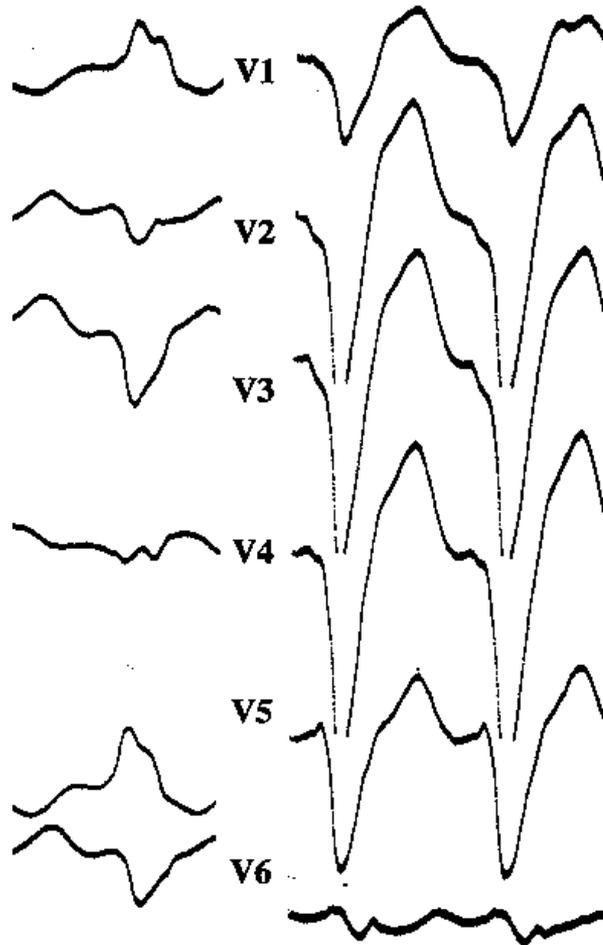
MINOR: LSB, inferiore Achse
VES >500 / 24 h



MAJOR: LSB, superiore Achse

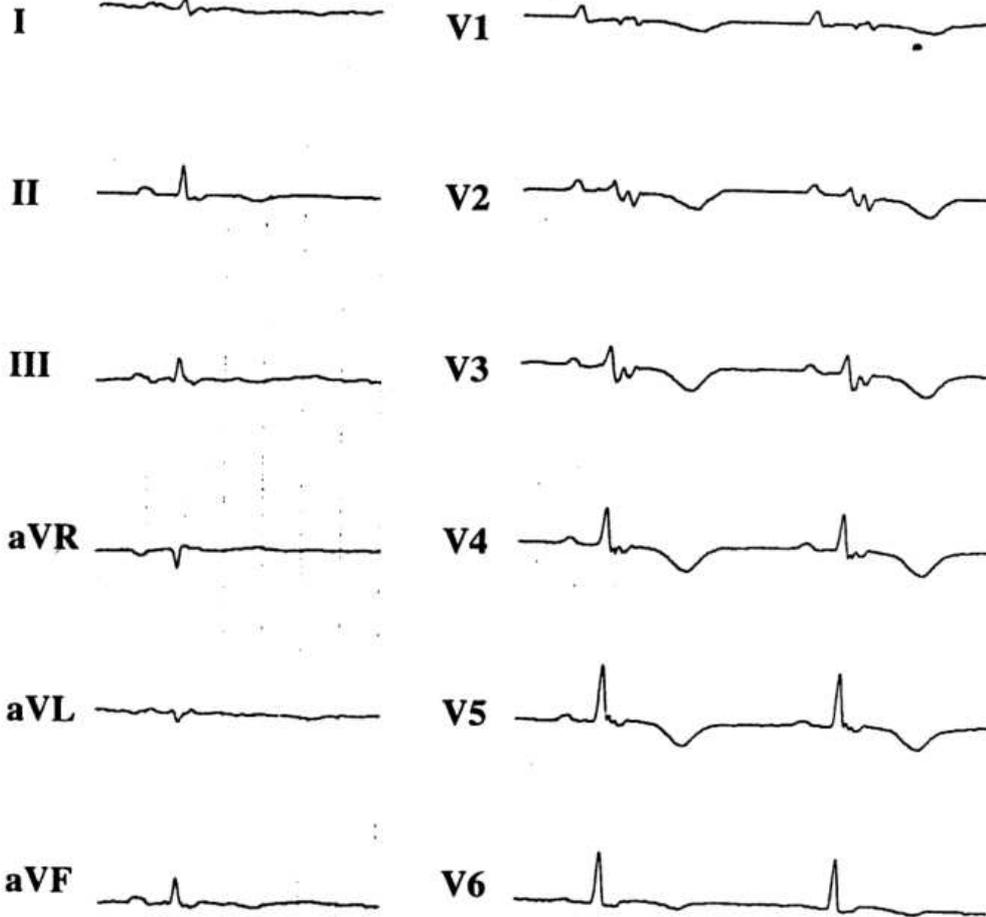


Beteiligung der linken Kammer mit VT bei ARVC



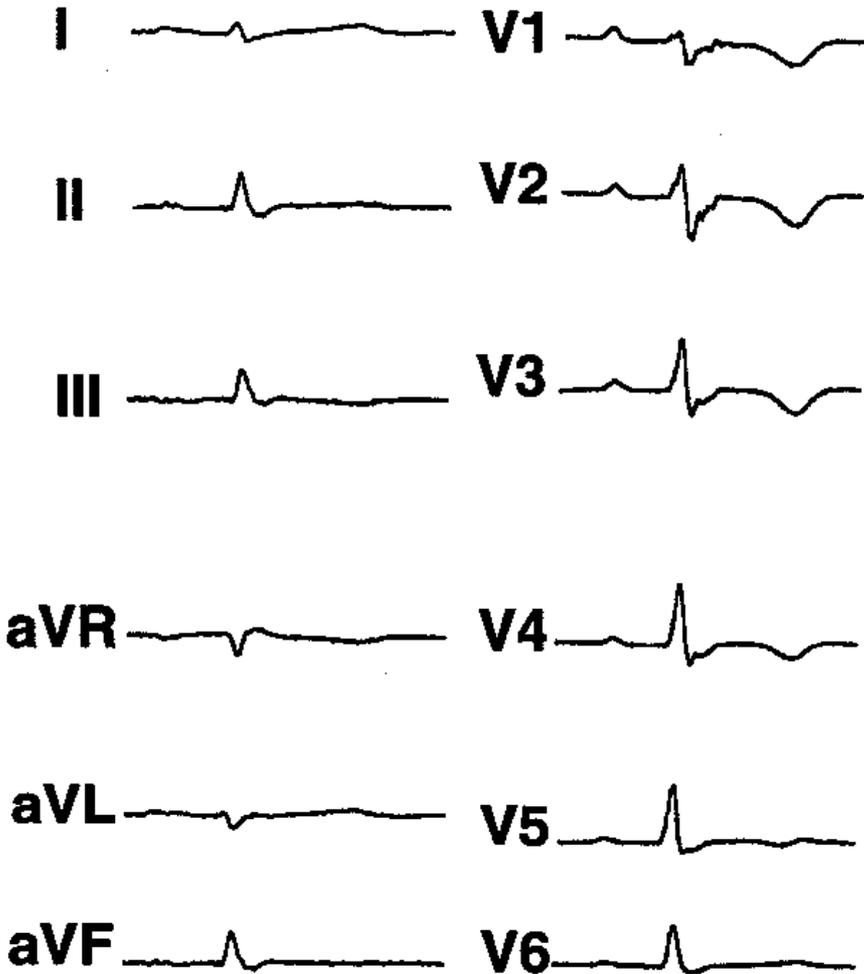
Diagnose der ARVC

Schwere RV Vergrößerung und Dysfunktion

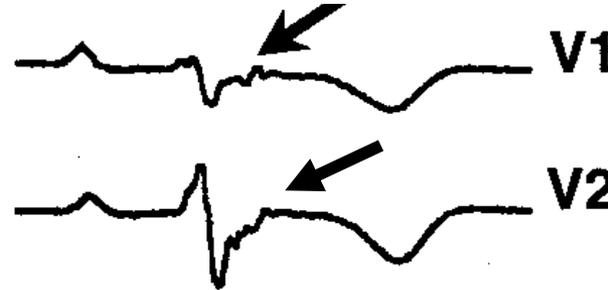


Diagnose der ARVC

EKG-Befunde bei ARVC

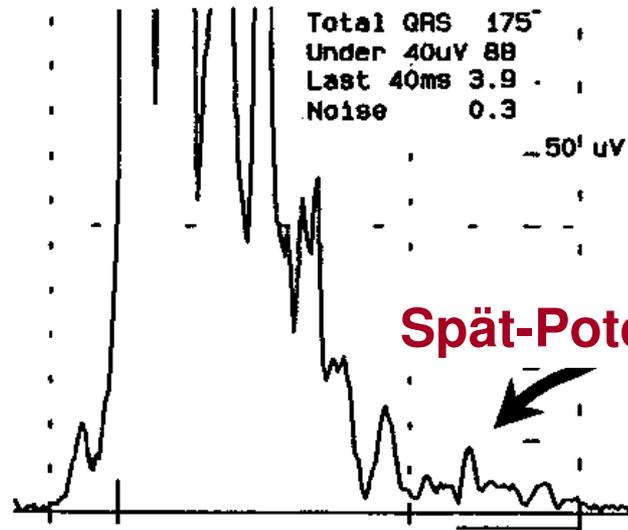


Epsilon-Potential



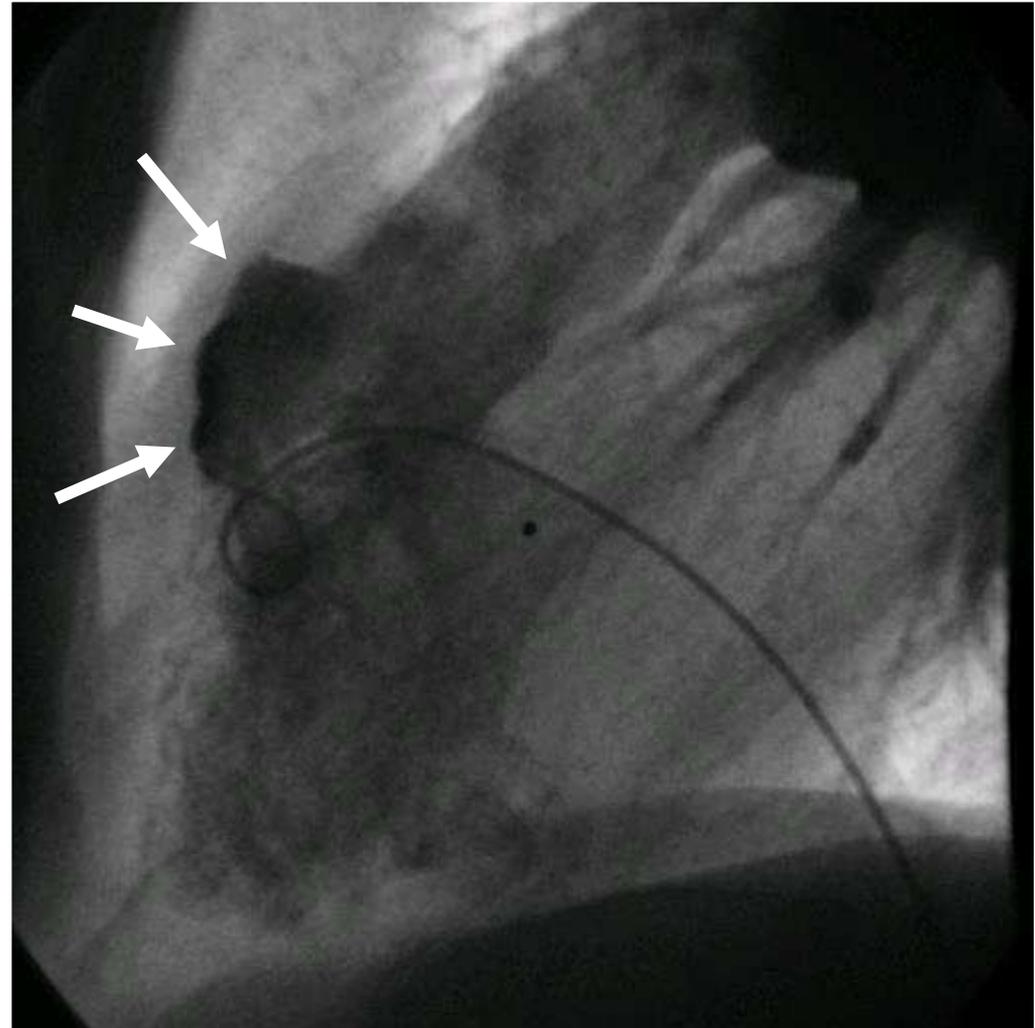
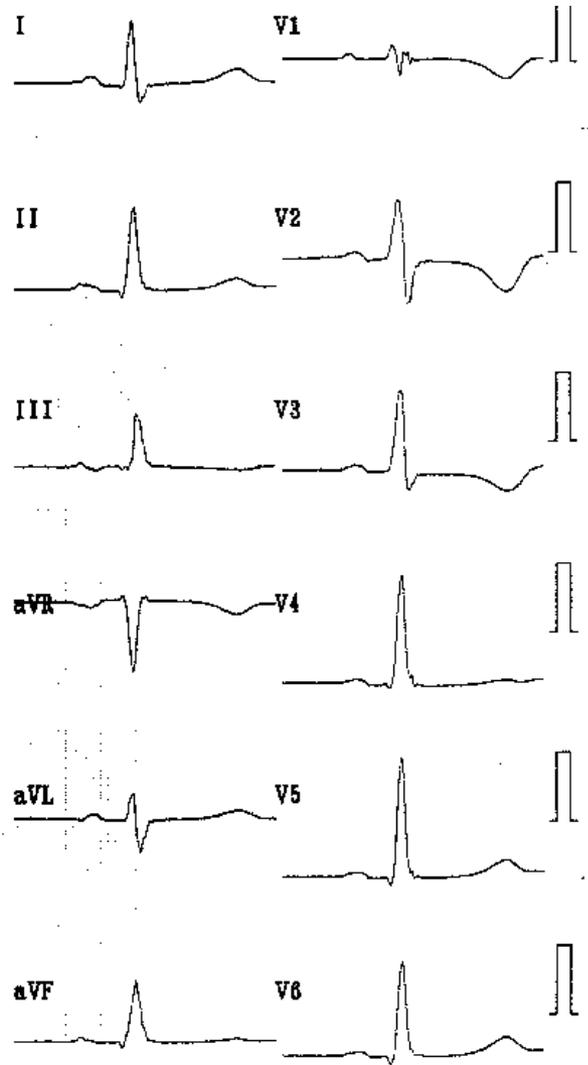
┆ TAD

Signalmittlungen EKG



Spät-Potential

Regionale Aussackung im RV-Ausflusstrakt



EKG Befunde

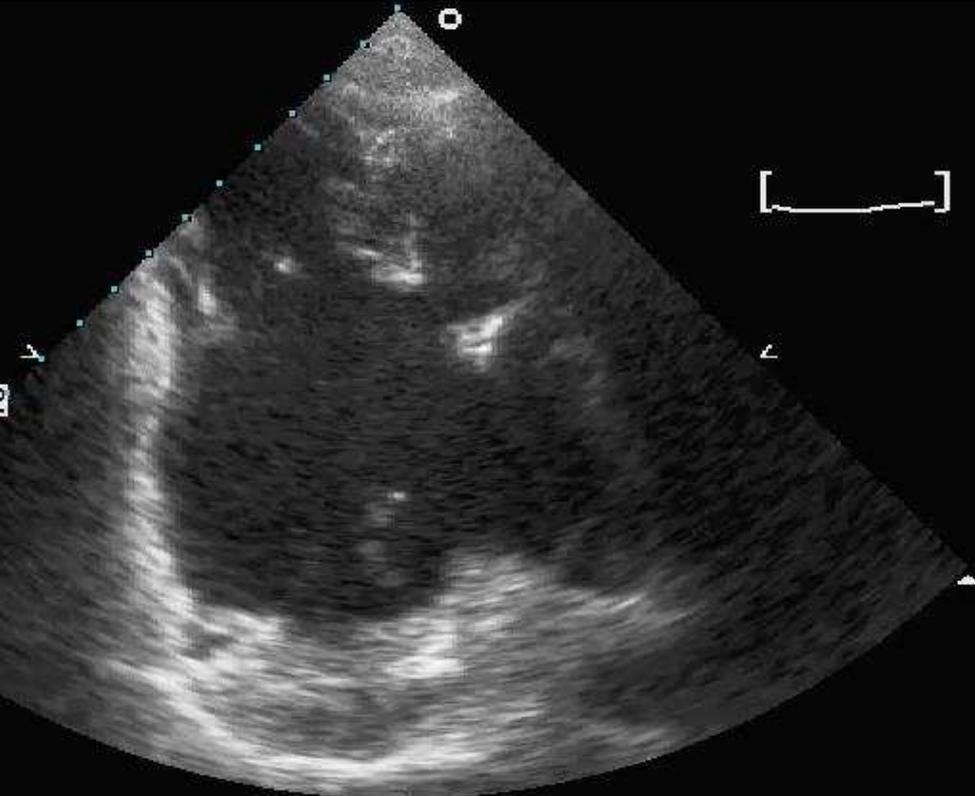
Wichtigste Screening Diagnostik bei ARVC !

- **T-Wellen negativ** in rechtspräkordialen Ableitungen (V_1 - V_3)
 - Normal bei Kindern <14 Jahre, nur 1% bei Gesunden >14 Jahre
 - 60-95% Prävalenz bei ARVC (Haupt-Diagnosekriterium)
 - Fast 100% Sensitivität in Kombination mit LSB-VT
 - Seltener in lateralen (V_4 - V_6) oder inferioren (II, III, aVF) Ableitungen
 - Ausmaß korreliert mit Schweregrad der RV-Beteiligung
- **QRS Verbreiterung** in rechtspräkordialen Ableitungen (V_1 - V_3)
 - Leitungsverzögerung in rechter Kammer (arrhythmogens Substrat)
 - QRS >110 ms und TAD >55 ms sind sensitive Marker der ARVC
- **Epsilon Potential** in rechtspräkordiaen Ableitungen (V_1 - V_3)
 - Niederamplitudiges Signal nach Ende des QRS Komplexes
 - Vorkommen bei ausgeprägter Manifestation der ARVC

Moderate RV-Dysfunktion (RV Einflusstrakt)

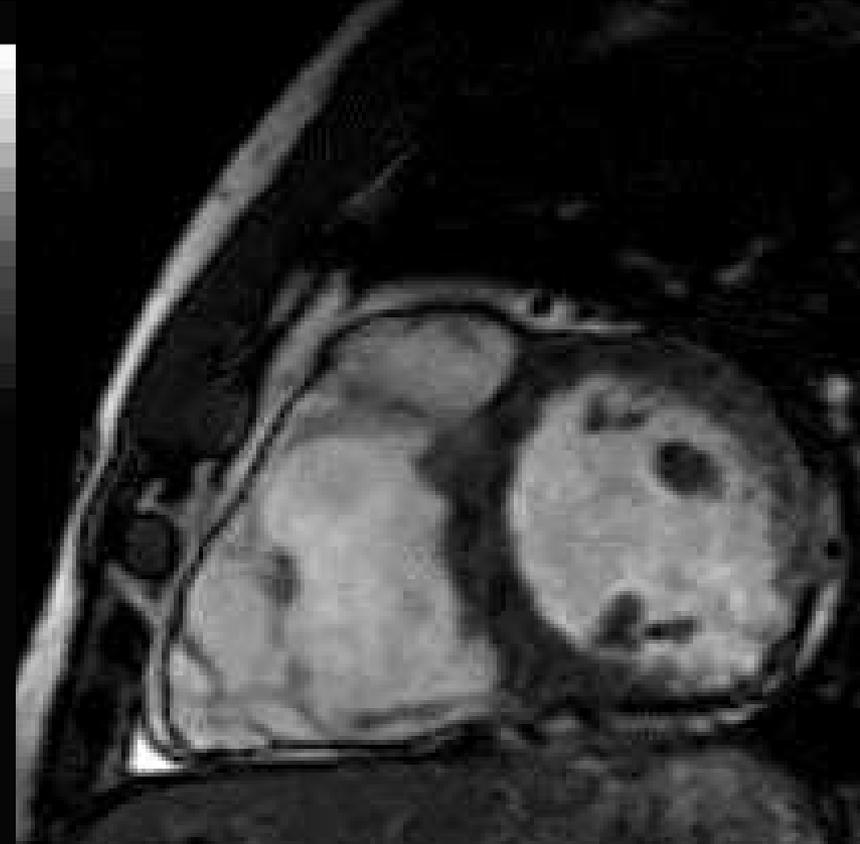
RV-Echo

(atypischer RV-Einfluss-View)



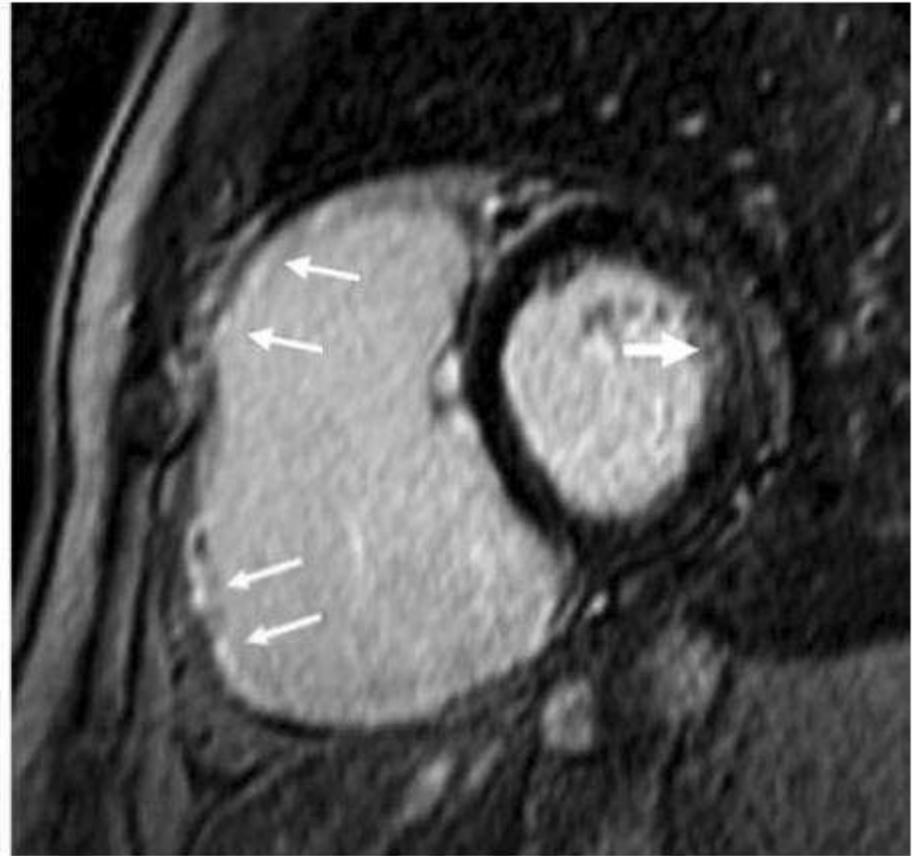
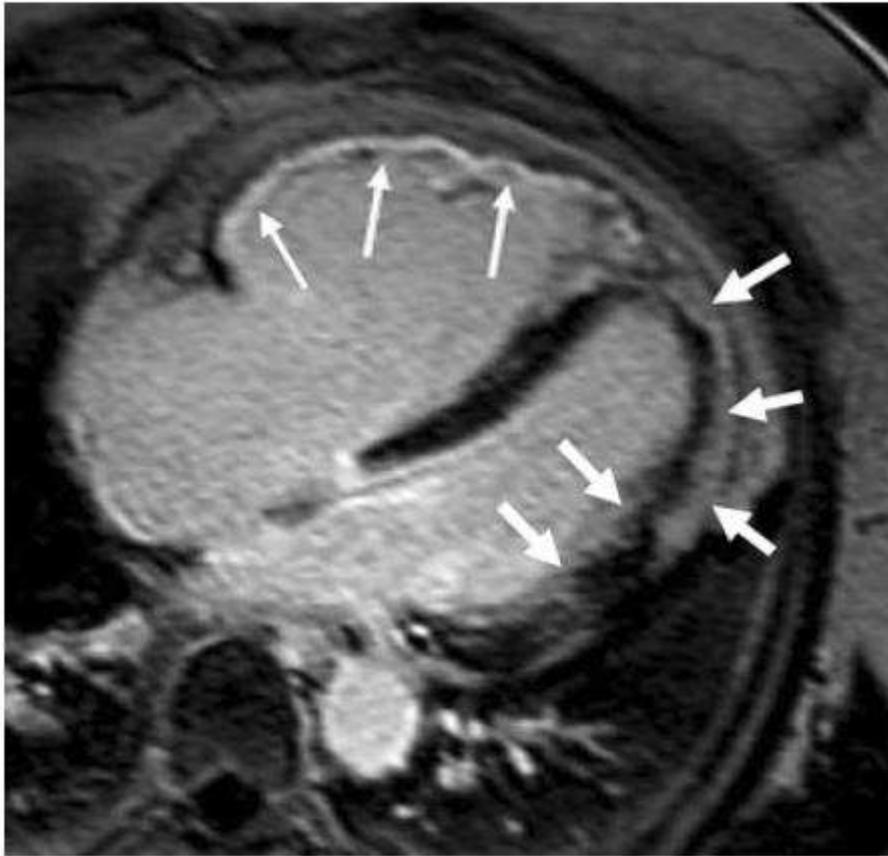
Cine-MRI

(kurze Achse, sagittaler View)



Diagnose der ARVC

Schwere RV-Dysfunktion und LV Beteiligung Vergrößerung des RV mit „late enhancement“ im RV und LV

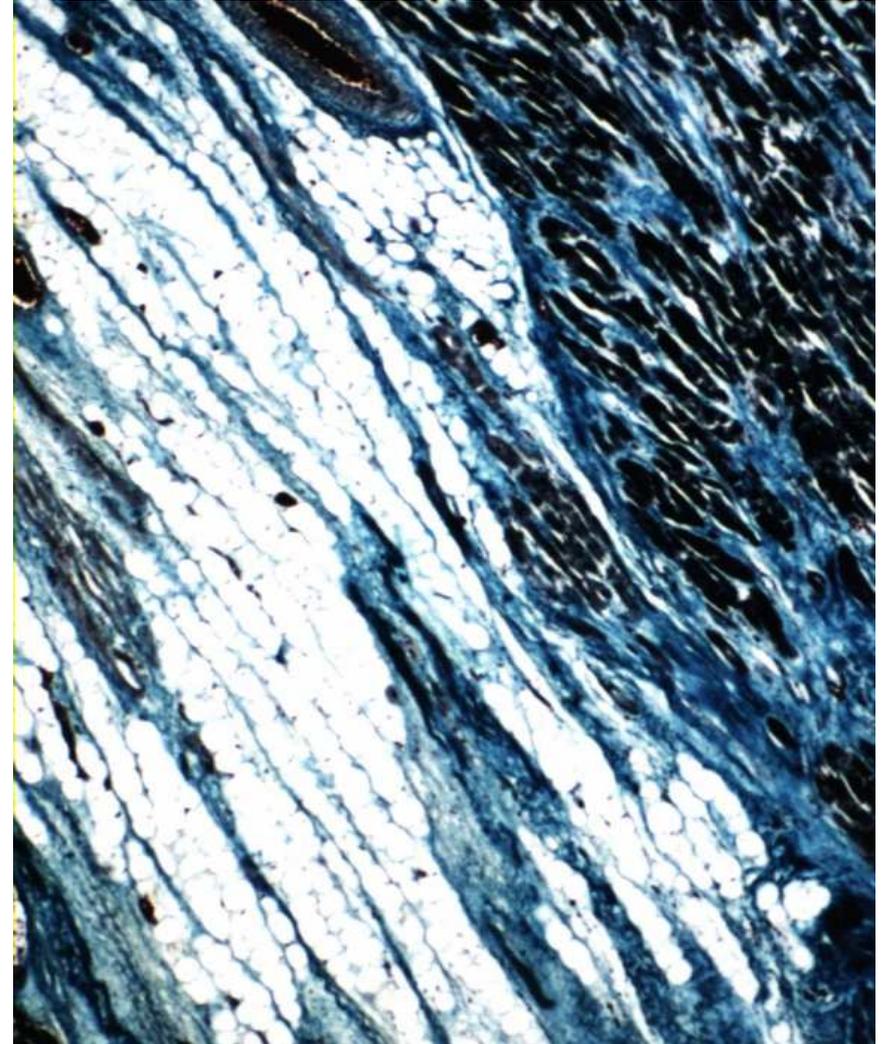
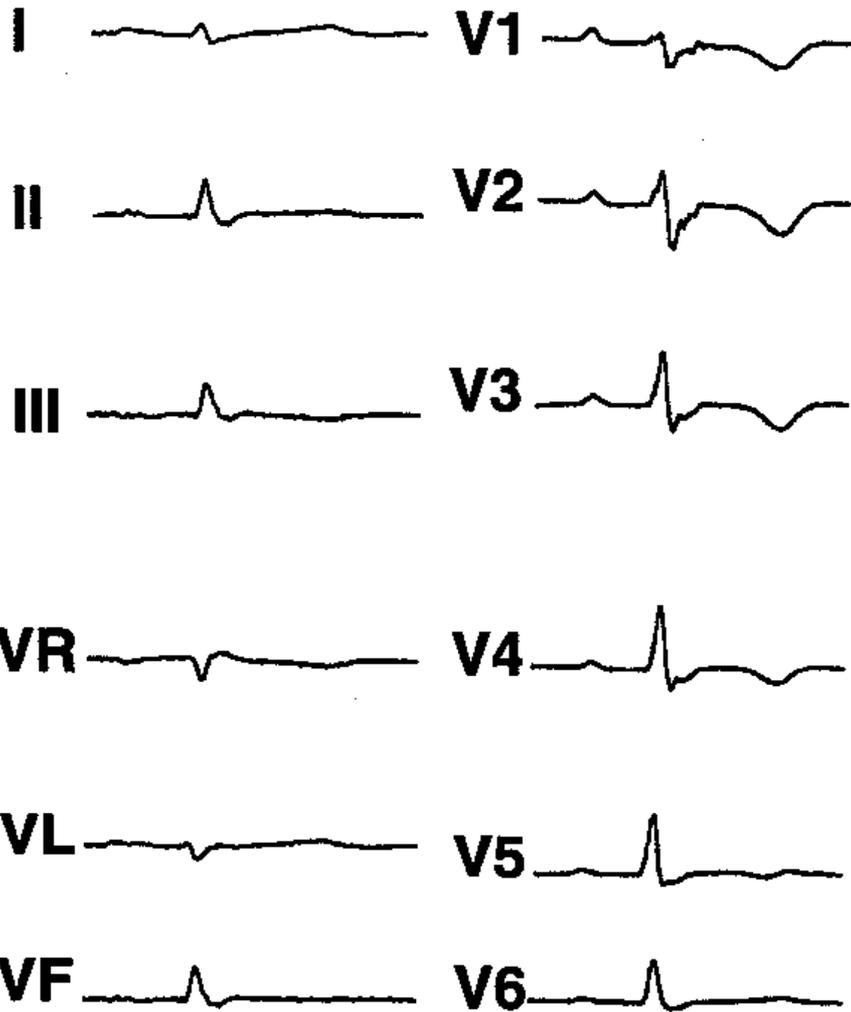


Struktur und Funktion (der Ventrikel)

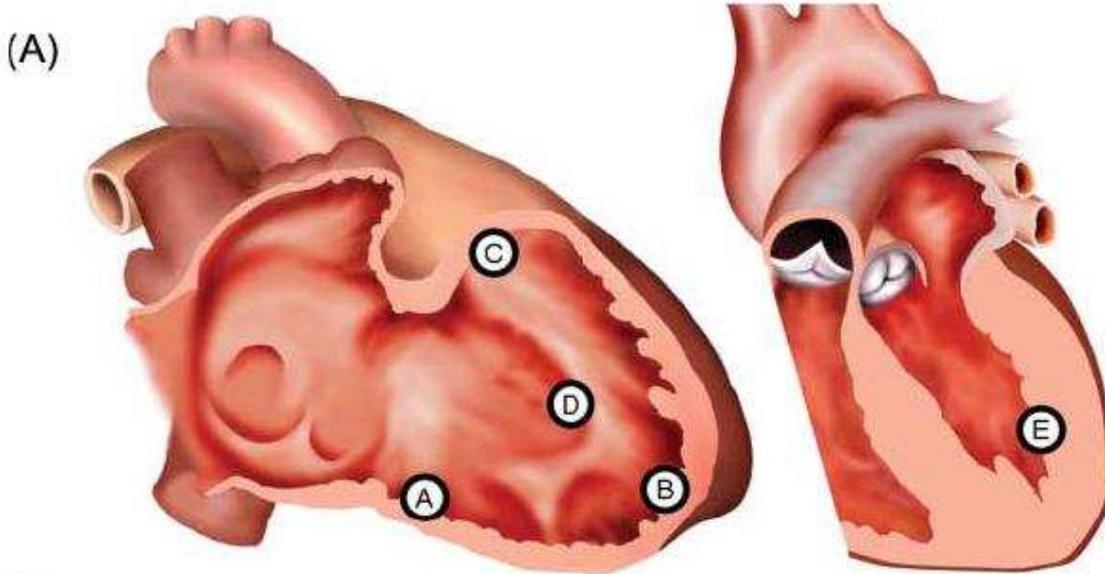
- **Evaluation des RV durch Bildgebung ist schwierig**
 - Trotz enormer Fortschritte der Technologie in Echo + MRI
 - Komplexe Struktur, Form und Wandbewegung (asymmetrisch)
- **MRI charakterisiert Struktur, Bewegung und Gewebe**
 - Fett-Infiltration allein ist kein ausreichendes Kriterium
 - Fettig-fibrotischer Umbau + abnorme Bewegung = diagnostisch
- **Ausgeprägte Inter-Observer-Variabilität**
 - Inkorrekte MRI Interpretation ist häufige Ursache der Überdiagnose !
- **Angepasste Imaging-Protokolle + Auswertungen**
 - Multimodaler diagnostischer Ansatz
 - Standardisierte Bildgebungs-Protokolle und Auswertungen
 - Quantitative Analysen
 - Interpretation durch Experten in Bildgebung und ARVC

Diagnose der ARVC

Gewebe-Charakterisierung (RV+LV) durch Endomyokardbiopsie (EMB)

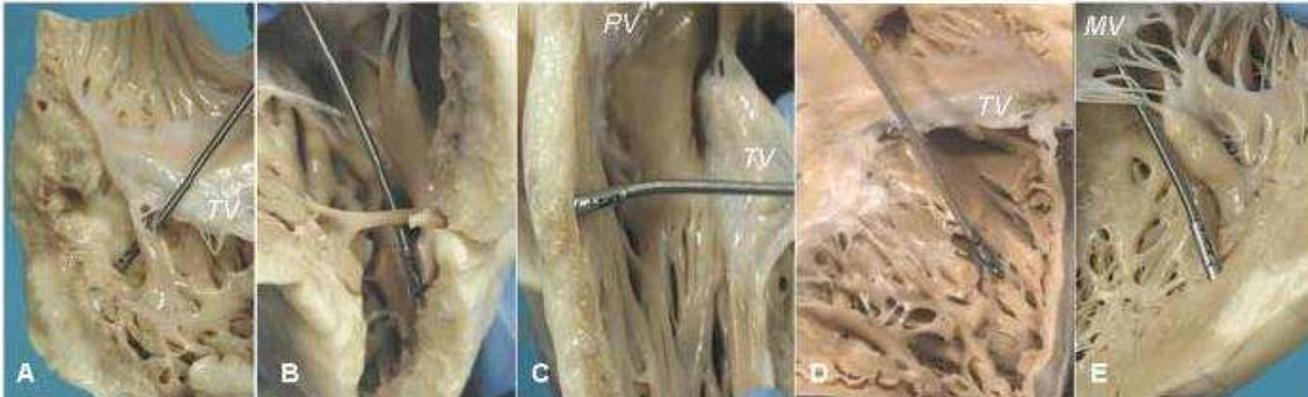


Zielgerichtete RV Biopsie



Achtung !
Problem des
„sampling error“

(B)



Gewebe-Charakterisierung (RV+LV) in der Endomyokardbiopsie (EMB)

■ Fibrolipomatöser Ersatz des Muskelgewebes in EMB

MAJOR: Residuale Myozyten < 60% (Morphometrie)
oder < 50% wenn geschätzt

MINOR: Residuale Myocyten 60-75% (Morphometrie)
oder 50-65% wenn geschätzt

mit fibrösem Ersatz der freien Wand des RV Myocards in ≥ 1 Biopsie,
mit oder ohne fettigem Gewebsersatz in der Biopsie-Probe

Familien-Analyse und Genetik

MAJOR: ARVC bestätigt in Verwandten 1. Grades

- klinisch (aktuelle 2010 Diagnose-Kriterien)
- pathologisch (Autopsie oder Ch

Identifikation ARVC

mit (wahrscheinlicher) Mutationen
Assoziation

MINOR: ARVC in Verwandten 1. Grades

plötzlicher Tod in jungem Alter (< 35 Jahre)

ARVC in Verwandten 1. Grades

ARVC gesichert in Verwandten 2. Grades

(klinisch oder pathologisch)

Siehe Vortrag Prof. Milting !

Take-Home Messages

- **Erkenne ARVC Symptome + Befunde** („kann es ARVC sein?“)
- **Stelle die korrekte Diagnose** („ist es wirklich ARVC?“)
- **Vermeide Minderdiagnose** (Minder-Therapie mit erhöhtem Risiko)
- **Vermeide Überdiagnose** („Stigma“, unberechtigte ICD-Indikation)
- **Veranlasse multimodale Diagnostik** (Diagnose-Kriterien)
- **Befundung und Interpretation durch ARVC Experten**
- **Systematische Untersuchung der Familie**
- **Anbindung an ARVC-Zentrum**
- **Individuelle + personalisierte Therapiekonzepte**

ARVC Selbsthilfegruppe, München, 23.02.2019

Symposium: **ARVC – Selbsthilfe trifft Fachwissen**



Diagnose der ARVC ...

... Diagnosekriterien und deren Wertigkeit

Prof. Dr. Thomas Wichter

Klinik für Innere Medizin / Kardiologie
Herzzentrum Osnabrück / Bad Rothenfelde

Niels-Stensen-Kliniken,
Marienhospital Osnabrück
Osnabrück, Germany

thomas.wichter@niels-stensen-kliniken.de



EKG-Befunde:

Veränderungen der Depolarisation / Leitung

MAJOR: Epsilon wave in V_1 to V_3
(reproducible low-amplitude signals between the end of QRS and the onset of T wave)

MINOR: Terminal activation duration of QRS: ≥ 55 ms
(nadir of S wave to end of QRS in the absence of RBBB)

Late potentials by SAECG (40-250 Hz)
(≥ 1 of 3 parameters, absence of QRS duration ≥ 110 ms on ECG)

- filtered QRS: ≥ 114 ms
- LAS 40: ≥ 38 ms
- RMS 40: ≤ 20 μ V

EKG-Befunde: Veränderungen der Repolarisation

■ Inverted T waves in right precordial ECG leads

MAJOR: V_1 , V_2 and V_3 or beyond

(age > 14 yrs, absence of complete RBBB \geq 120 ms)

MINOR: V_1 and V_2 *or* V_4 , V_5 or V_6

(age > 14 yrs, absence of complete RBBB)

V_1 , V_2 , V_3 and V_4

(age > 14 yrs, presence of complete RBBB)

Diagnose der ARVC

Global or regional dysfunction and structural abnormalities

By 2D echo:

- Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm
- *and* 1 of the following (end diastole):
 - PLAX RVOT ≥ 32 mm (corrected for body size $[\text{PLAX}/\text{BSA}] \geq 19$ mm/m²)
 - PSAX RVOT ≥ 36 mm (corrected for body size $[\text{PSAX}/\text{BSA}] \geq 21$ mm/m²)
 - or fractional area change $\leq 33\%$

MAJOR
95% specificity

By MRI:

- Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction
- *and* 1 of the following:
 - Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 110 mL/m² (male) or ≥ 100 mL/m² (female)
 - or RV ejection fraction $\leq 40\%$

By RV angiography:

- Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm

Global or regional dysfunction and structural abnormalities

By 2D echo:

- Regional RV akinesia or dyskinesia
- *and* 1 of the following (end diastole):
 - PLAX RVOT ≥ 29 to < 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 16 to < 19 mm/m²)
 - PSAX RVOT ≥ 32 to < 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 18 to < 21 mm/m²)
 - or fractional area change $> 33\%$ to $\leq 40\%$

MINOR

sens. = spec.

By MRI:

- Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction
- *and* 1 of the following:
 - Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 100 to < 110 mL/m² (male) or ≥ 90 to < 100 mL/m² (female)
 - or RV ejection fraction $> 40\%$ to $\leq 45\%$

Diagnose der ARVC

Zielgerichtete RV-Biopsie

Total: n= 435 Pat.
ARVC: n= 95 Pat.

Komplikationen:

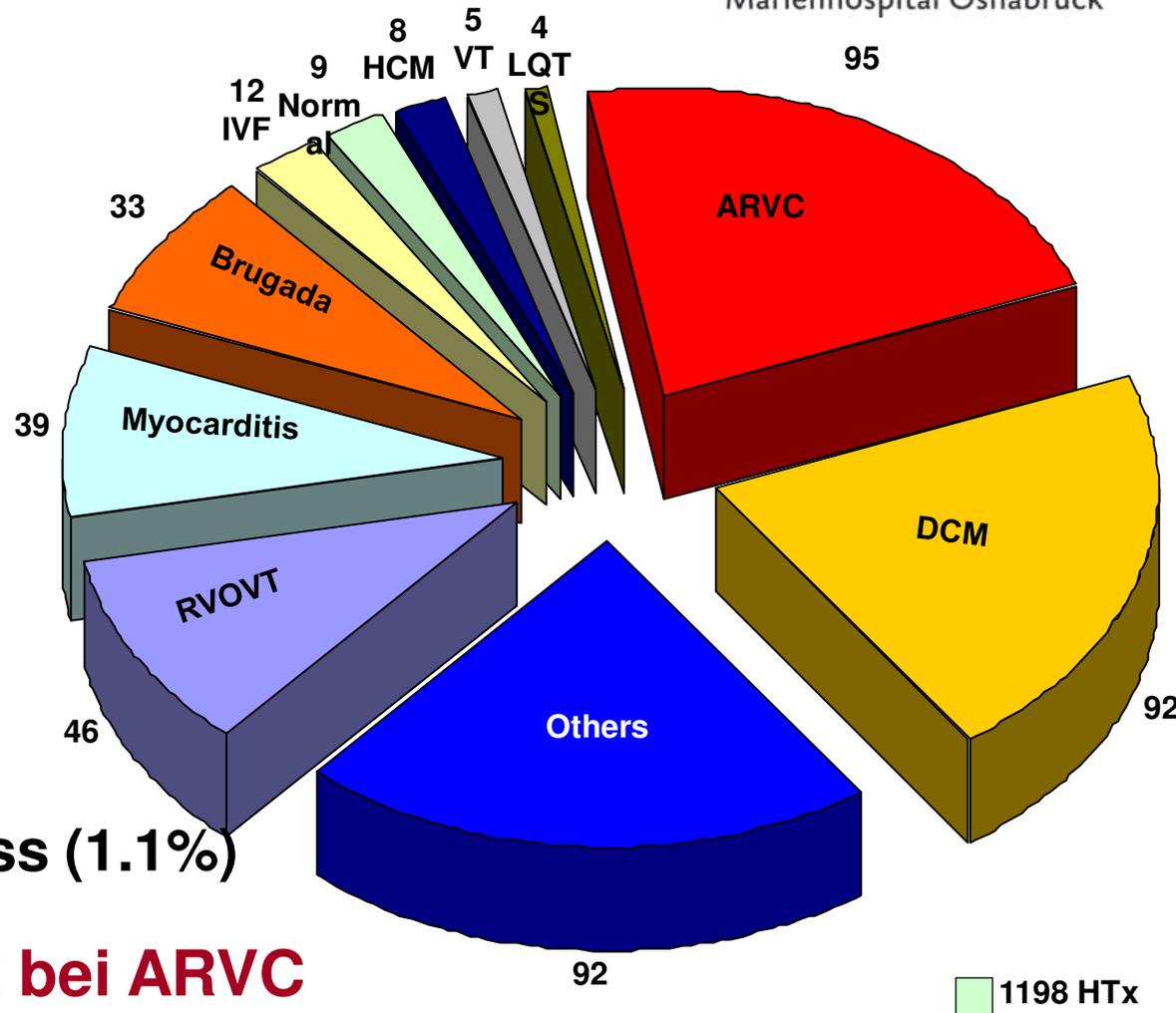
Kein Todesfall

n=1 VF (0.06%)

n=6 Tamponade (0.4%)

n=18 kleiner Perikarderguss (1.1%)

selten und nicht erhöht bei ARVC





**Keine Interessen-
konflikte**

Der ARVC-Selbsthilfe e.V. lädt ein zum

Symposium im Rahmen des Tages der Seltenen Erkrankungen 2019

mit Unterstützung

des European Reference Network (ERN) Guard-Heart, der AG 12 Kardiomyopathien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und des Bayerischen Rundfunks (BR)

ARVC-SELBSTHILFE TRIFFT FACHWISSEN

Ärzte, Patienten und Wissenschaftler im Dialog

**Samstag, 23. Februar 2019
10.30 bis 16.30 Uhr**