

Kardiomyopathien: Neue Behandlungsmöglichkeiten

Otmar Pfister, Leiter Herzinsuffizienz, Prävention und Rehabilitation
Universitäres Herzzentrum, Basel



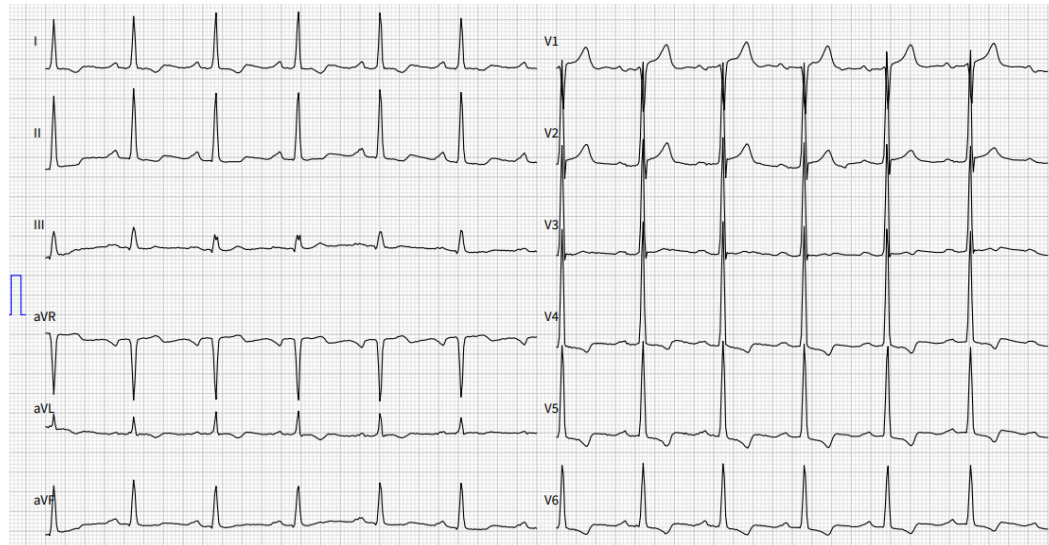
Patient 50 Jahre mit Dyspnoe und LV Hypertrophie

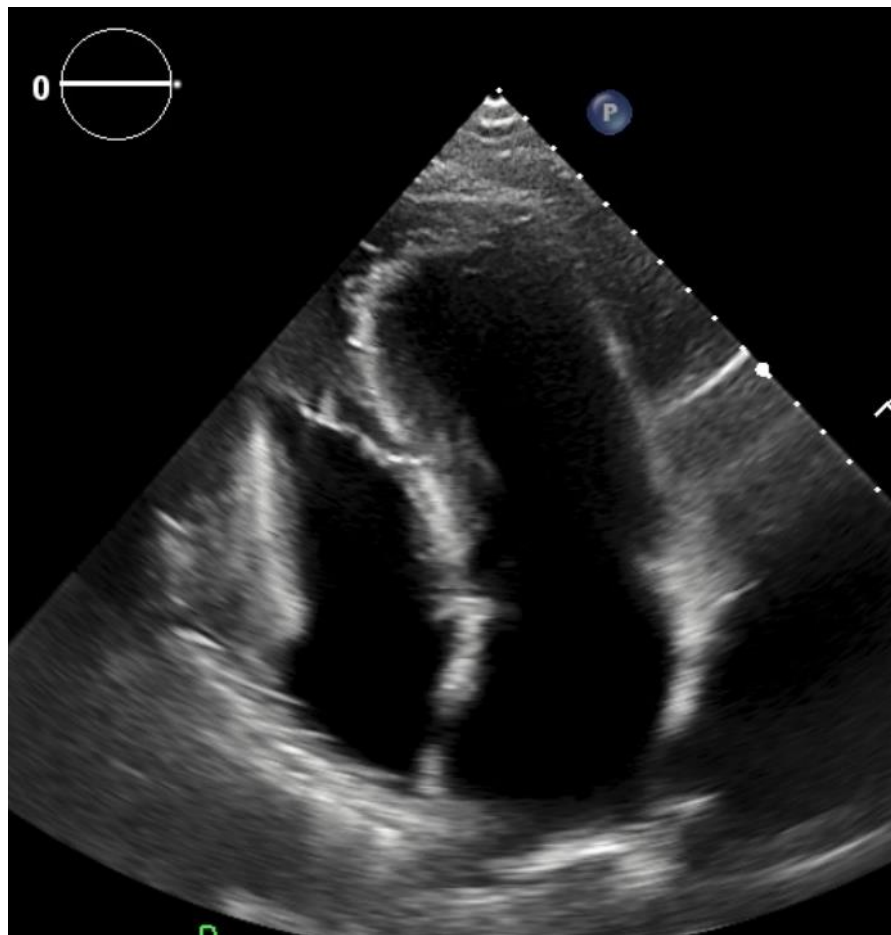
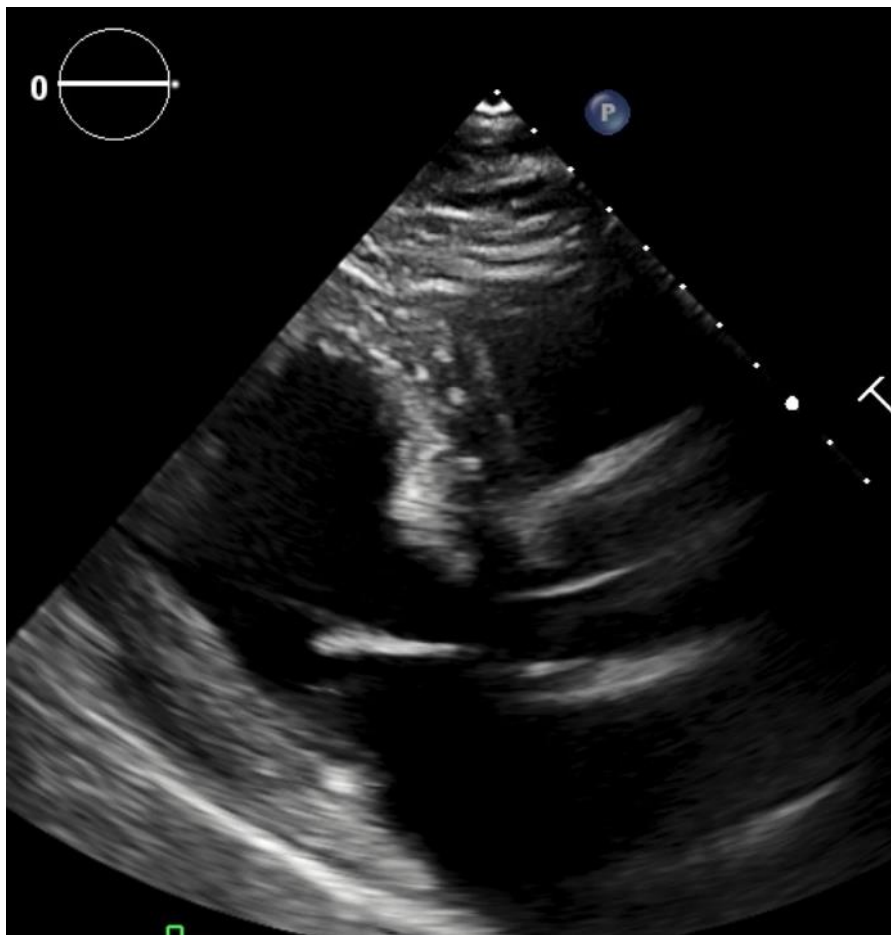
- Zunahme der Belastungsdyspnoe seit COVID19 Erkrankung 2021
- Aktuell Dyspnoe NYHA II-III (je nach Tagesform)
- Pectanginöse Beschwerden bei Anstrengung
- Auffällige linksventrikuläre Hypertrophie im externen Echo vor Jahren
- cvRF: St. n. Nikotin, Vater mit 54 an whs. an Herzinfarkt verstorben
- Keine Medikamente

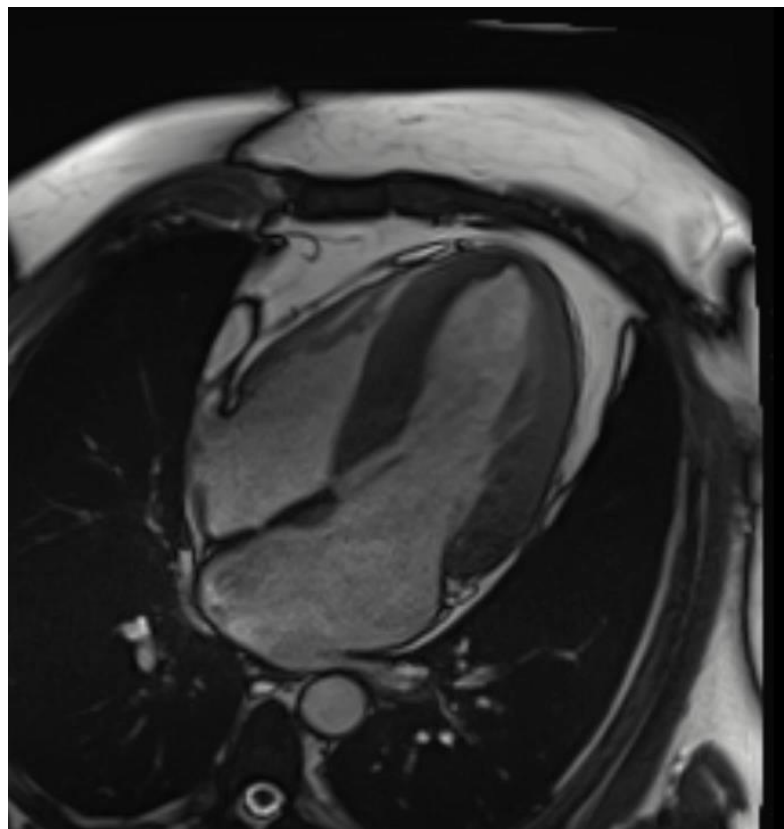
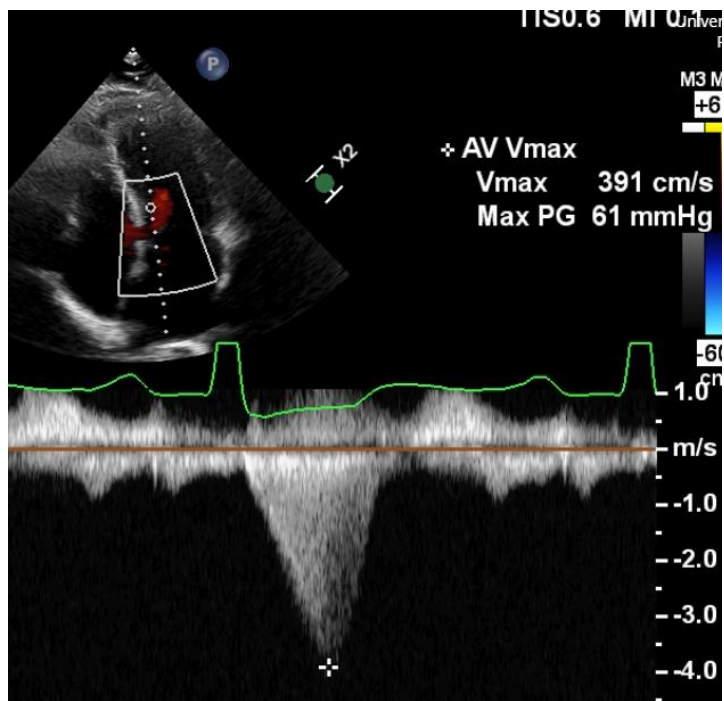
Patient 50 Jahre mit Dyspnoe

Status:

- BMI 30, Blutdruck 130/86 mmHg
- Auskultatorisch 3/6 Systolikum über Erb mit Zunahme unter Valsalva Manöver
- Labor: NT-proBNP 901 ng/L; Troponin T 31 ng/L







Kardio-MRT

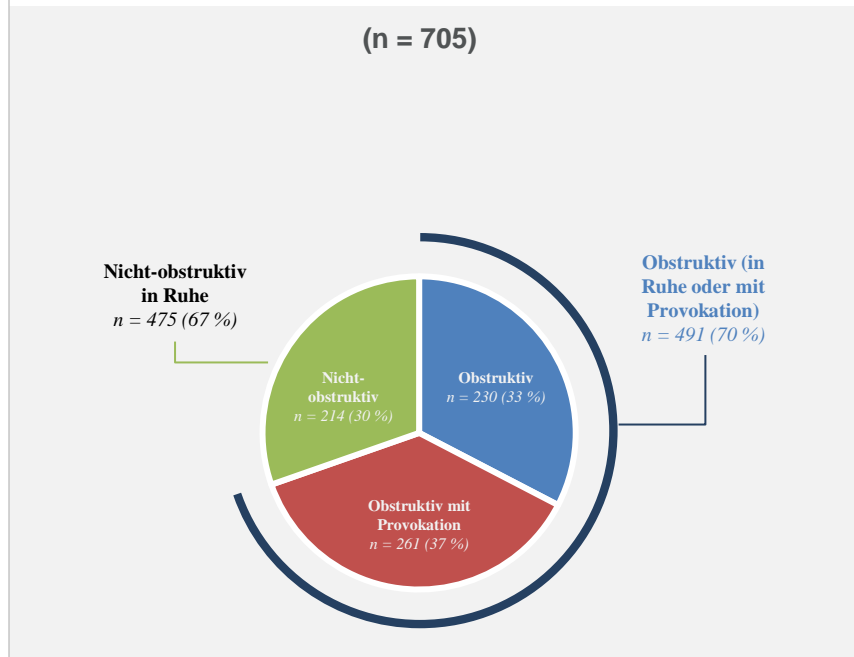
Beurteilung:

- Dilatierter, konzentrisch hypertropher linker Ventrikel (RWT 0.65, EDVi 115 ml/m²) mit leicht eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF 48 %). Maximale Myokarddicke septal bis 18 mm.
- Linksatriale Dilatation.
- Normale rechtsventrikuläre Dimensionen mit normaler globaler und regionaler Funktion.
- Nachweis eines fokalen Enhancements beider hypertrophierter Segmente / RV-Insertionspunkte (< 15% des gesamten Myokards).
- Zudem auch Hinweise auf eine diffuse, myokardiale Fibrosierung.
- Flussbeschleunigung im LVOT mit Nachweis eines SAM-Phänomens der Mitralklappe und Mitralinsuffizienz (inferolateraler Regurgitationsjet).

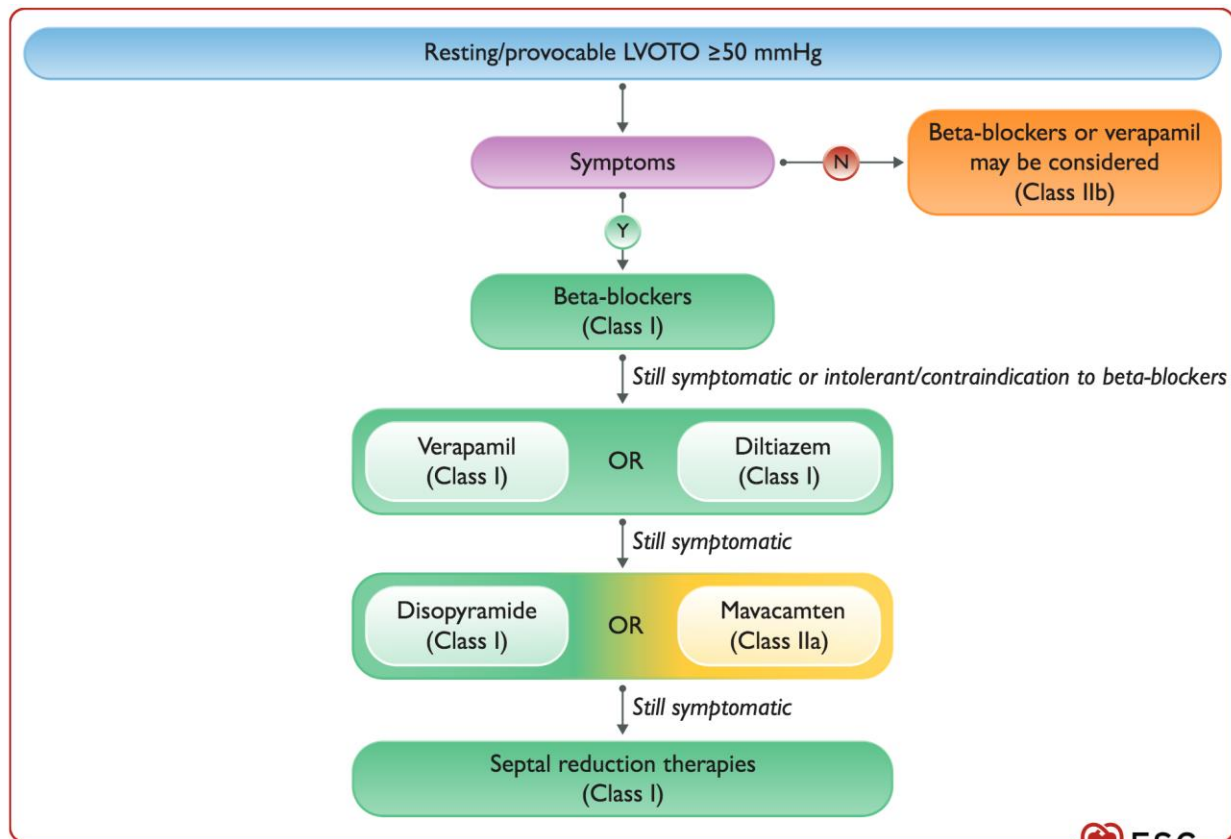
Resultate vereinbar mit einer hypertrophen, obstruktiven Kardiomyopathie.

Prävalenz der Hypertrophen Kardiomyopathie

- Häufigste genetische Kardiomyopathie
- Prävalenz ca. 1:500
- LV-Dicke $\geq 15\text{mm}$ (in Abwesenheit einer hämodynamischen Belastung)
- Eine obstruktive HCM ist definiert als ein LVOT-Gradient $> 30\text{ mmHg}^1$:
- Eine nicht-obstruktive HCM ist definiert als ein LVOT-Gradient $< 30\text{ mmHg}^1$, auch nach Provokation.

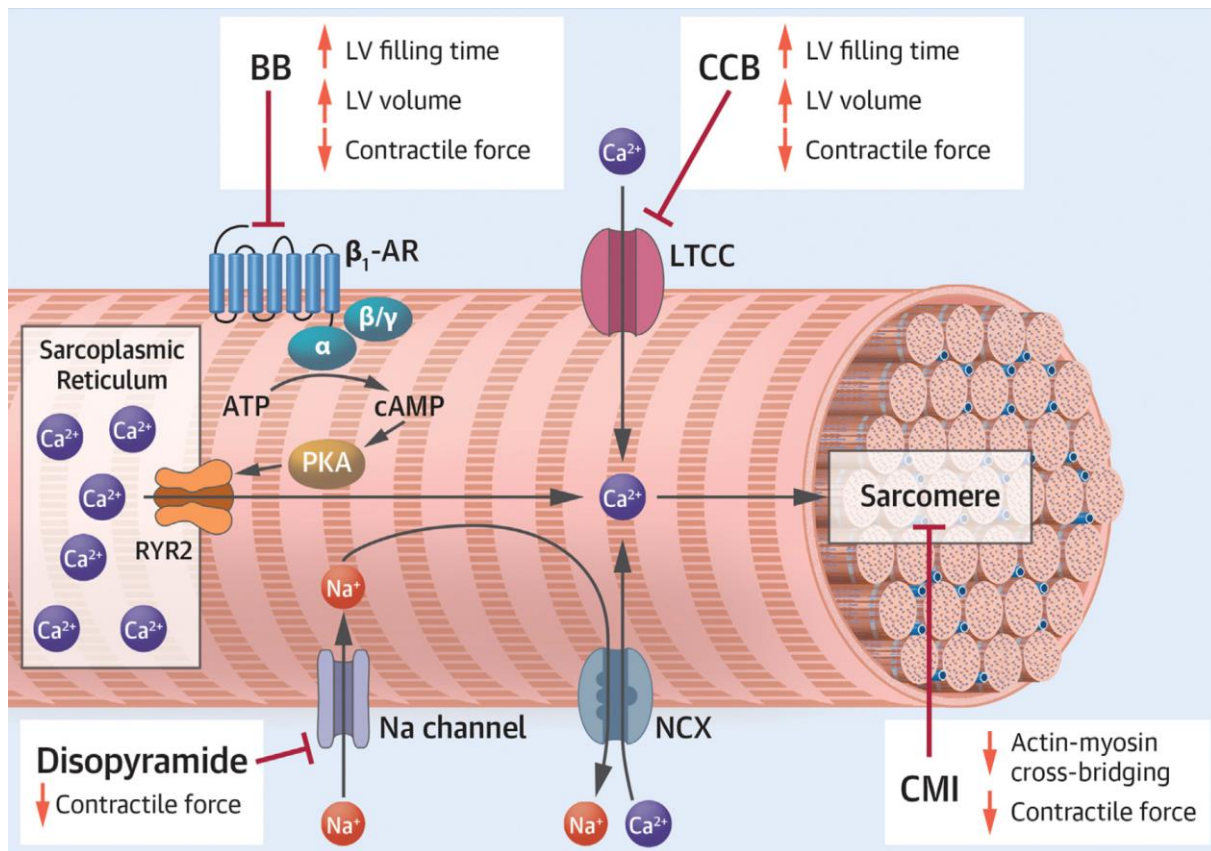


Medikamentöse Therapie

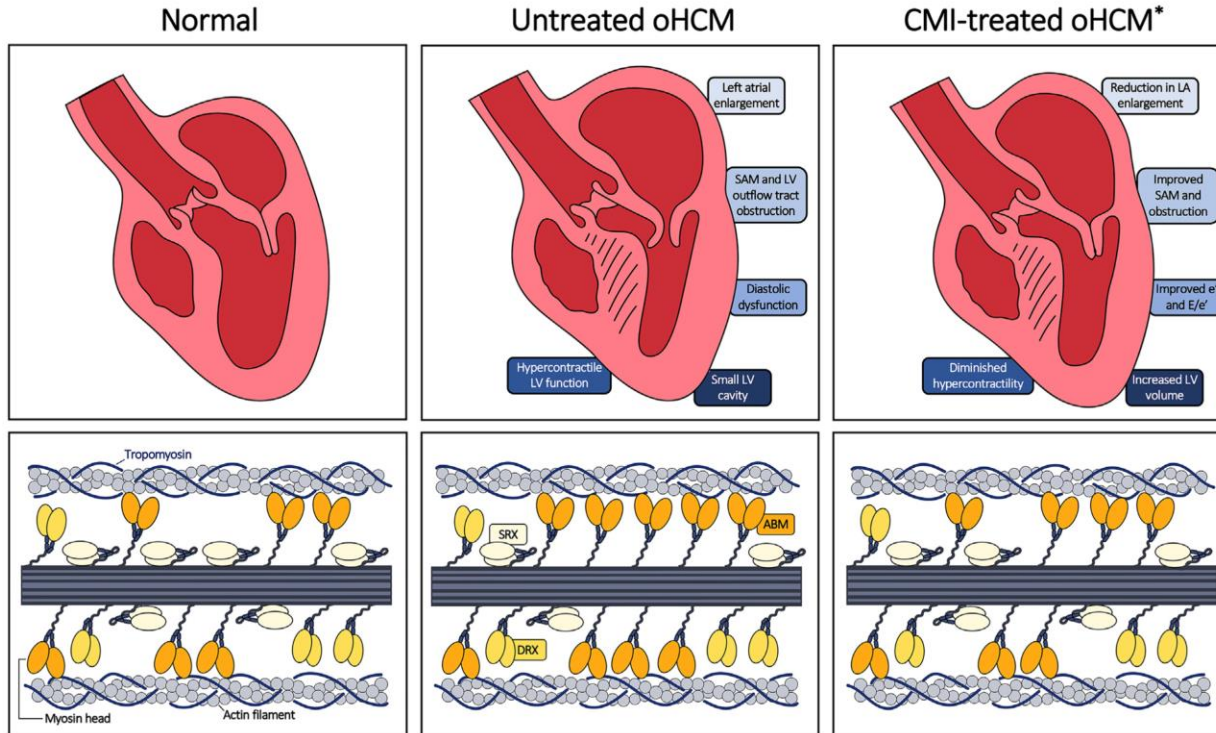


Medikamentöse Therapie

Zhu M et al JACC Adv. 2023



Wirkungsprinzip der «Myosin-Inhibitoren»



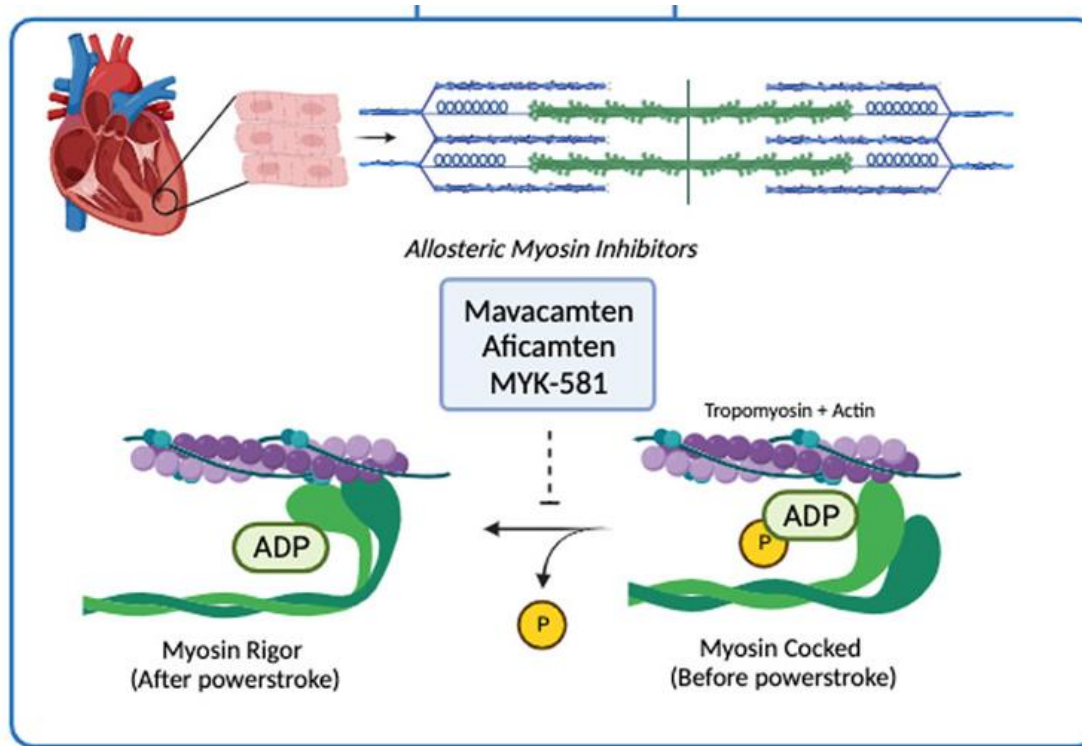
Ostrominski JW et al JACC Heart Fail 2023

Evidenz der medikamentösen Therapie bei HOCM

Summary of studies on pharmacologic therapies to reduce LVOT gradient in oHCM

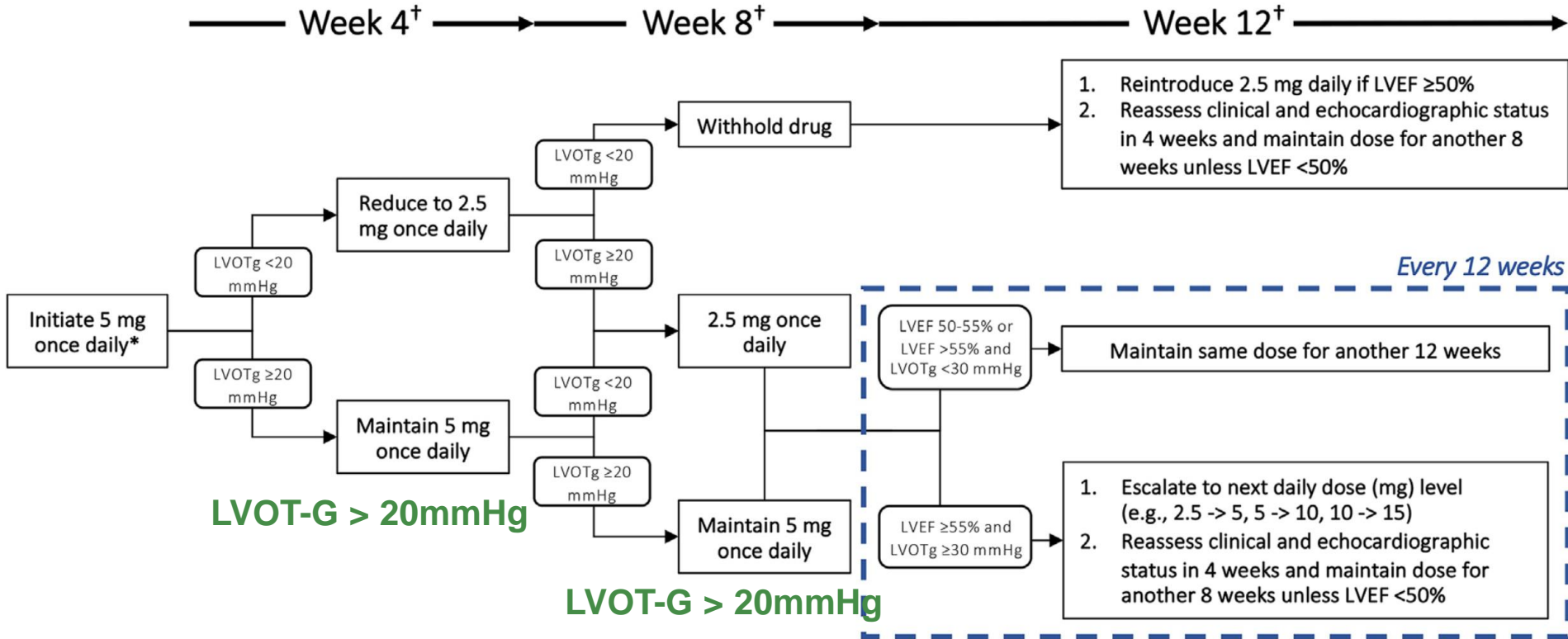
	Beta-blockers	Calcium-channel blockers	Disopyramide	Cardiac myosin inhibitors
Number of studies	4	4	5	4
Number of studies published after 2010	4	0	1	4
Number of randomized trials	2	0	0	3
Total number of patients studied	176	106	167	425

Myosin Inhibitoren bei HOCM

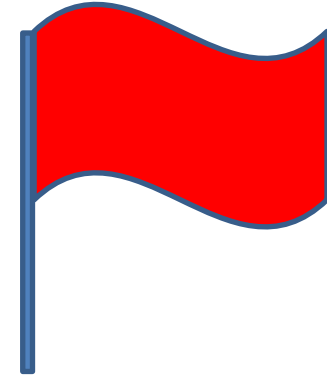


Therapieschema für Mavacamten Therapie

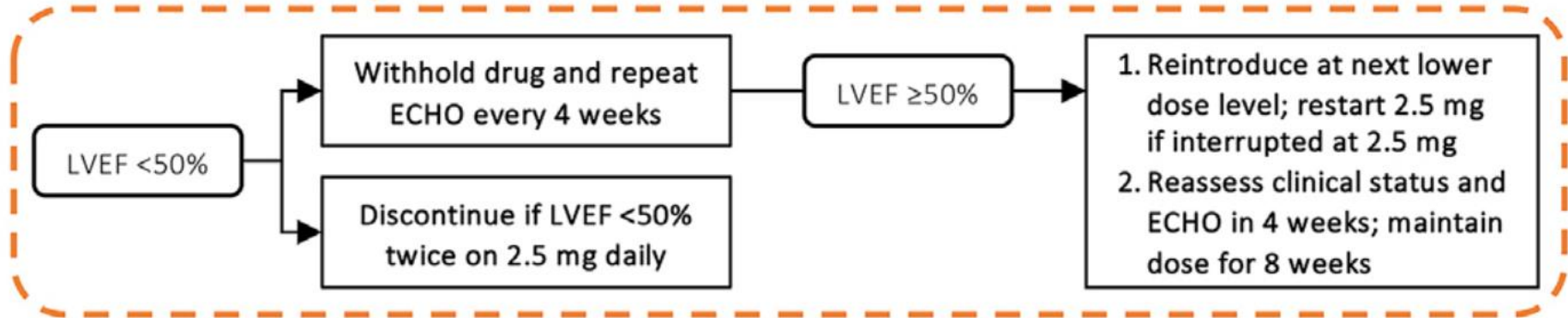
(NYHA II; LVEF $\geq 55\%$, LVOT-Gradient ≥ 50 mmHg)



Red Flag LVEF < 50%: Therapiepause!

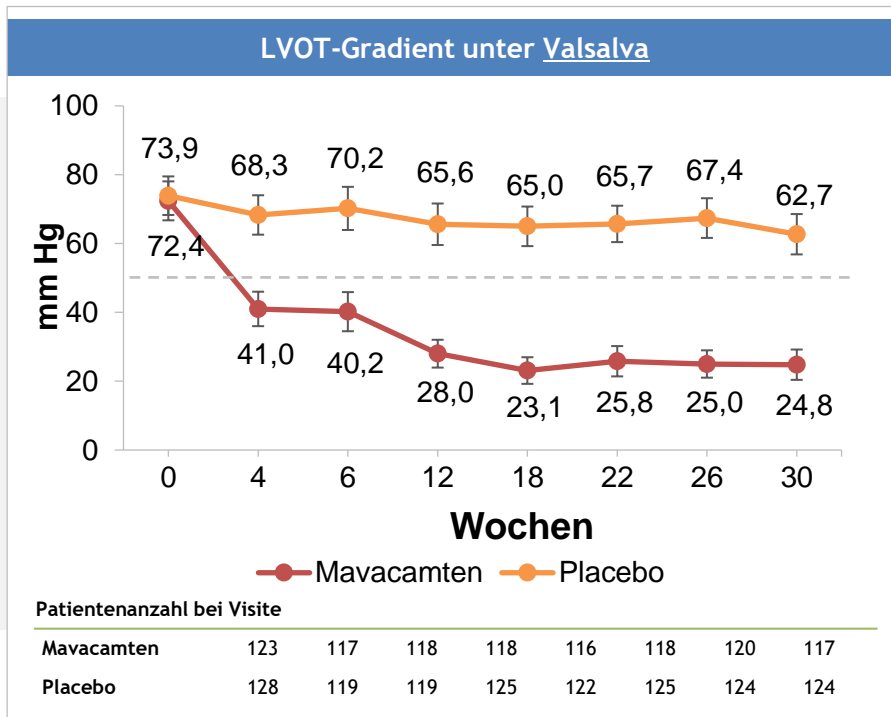
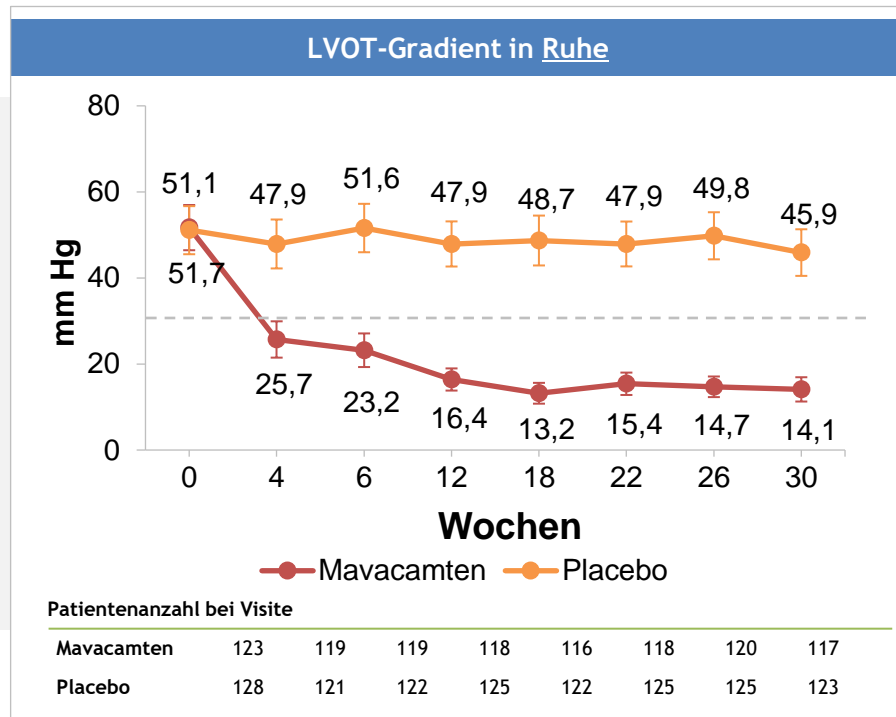


LVEF < 50% at any clinic visit



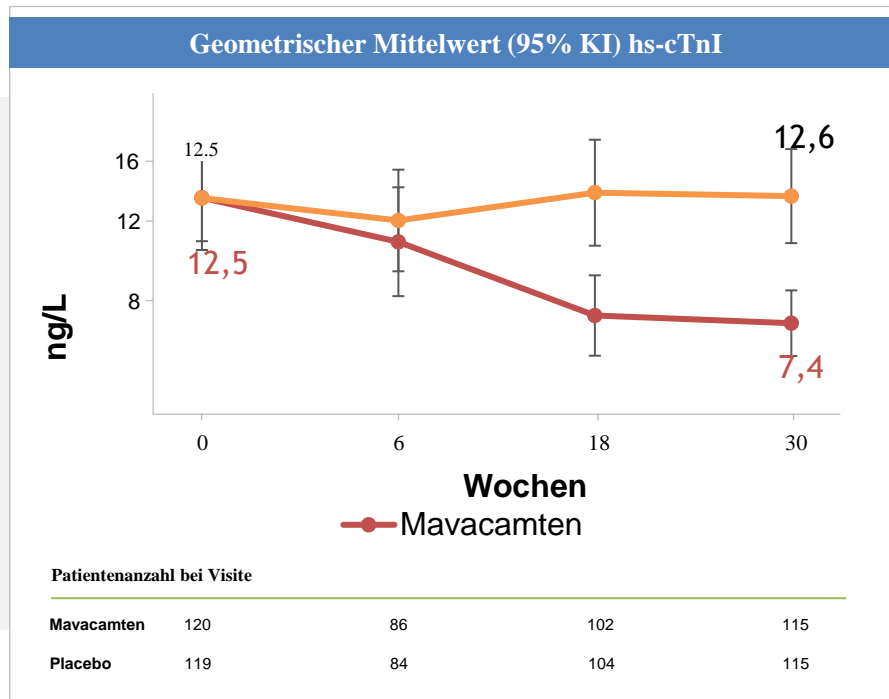
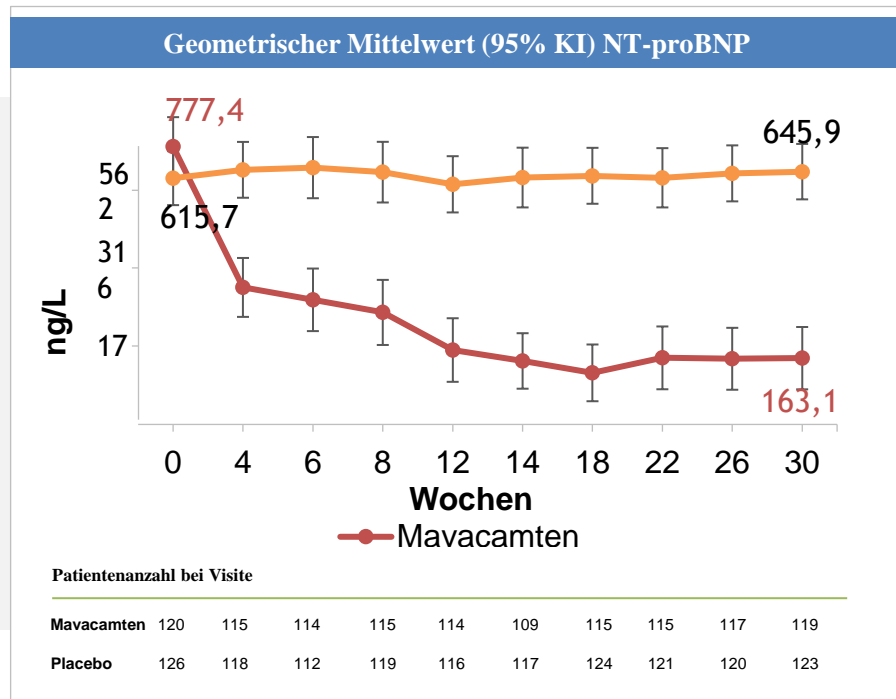
EXPLORER-HCM: Explorativer Endpunkt

Änderung des LVOT-Gradient im Zeitverlauf



Adaptiert von Olivetto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769

EXPLORER-HCM: Explorativer Endpunkt Kardiale Biomarker



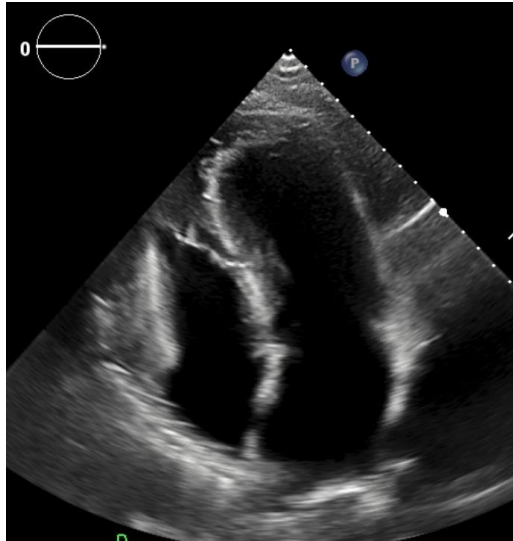
Adaptiert von Olivetto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769

EXPLORER-HCM: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse bis Woche 30 (Behandlungsphase)

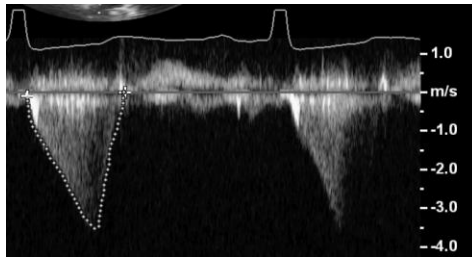
Unerwünschte Ereignisse	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Patienten mit ≥ 1 behandlungsbedingte UE, n (%)	108 (88)	101 (79)
Gesamtanzahl schwerer UE	11	20
Patienten with ≥ 1 schweren UE, n (%)	10 (8)	11 (9)
Patienten mit schweren kardialen UE, n (%)		
• Vorhofflimmern	2 (2)	4 (3)
• Stresskardiomyopathie	2 (2)	0
• Herzversagen	0	1 (1)

- 97% der Patienten nahmen bis Woche 30 an der Studie teil
- Kein Patient hat die Teilnahme aufgrund reduzierter LVEF oder Symptomen einer Herzinsuffizienz widerrufen
- Kardiale schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und nicht gehäuft unter Mavacamten

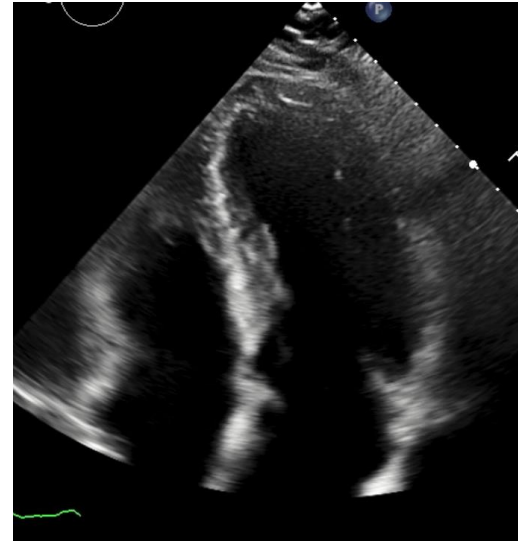
Vor Therapie



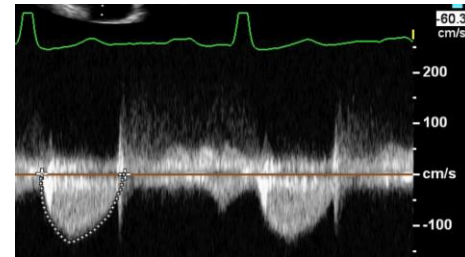
Pmax
50 mmHg



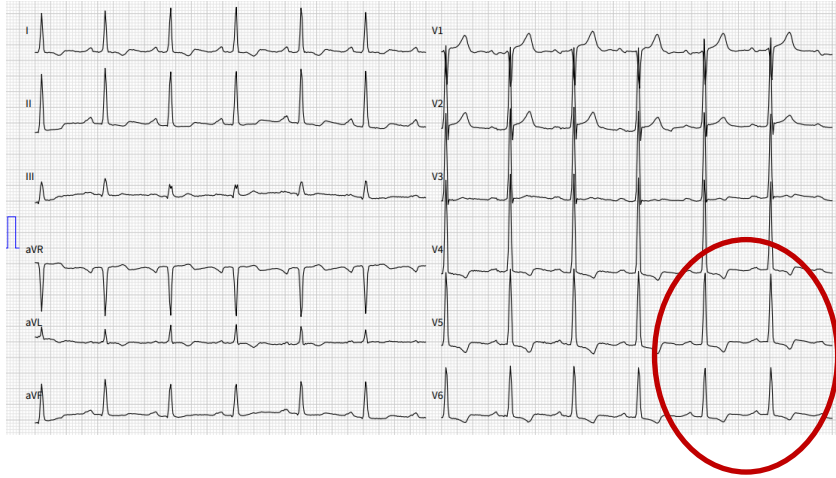
6 Monate unter 5mg Mavacamten



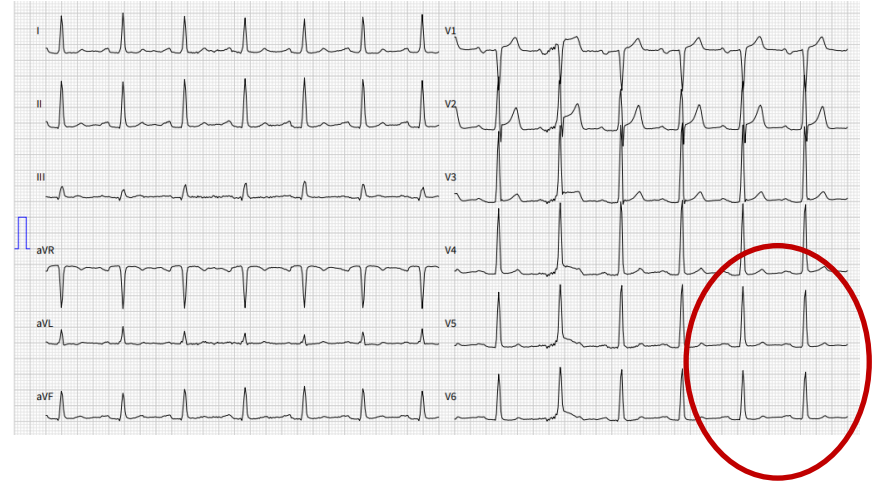
Pmax
7 mmHg



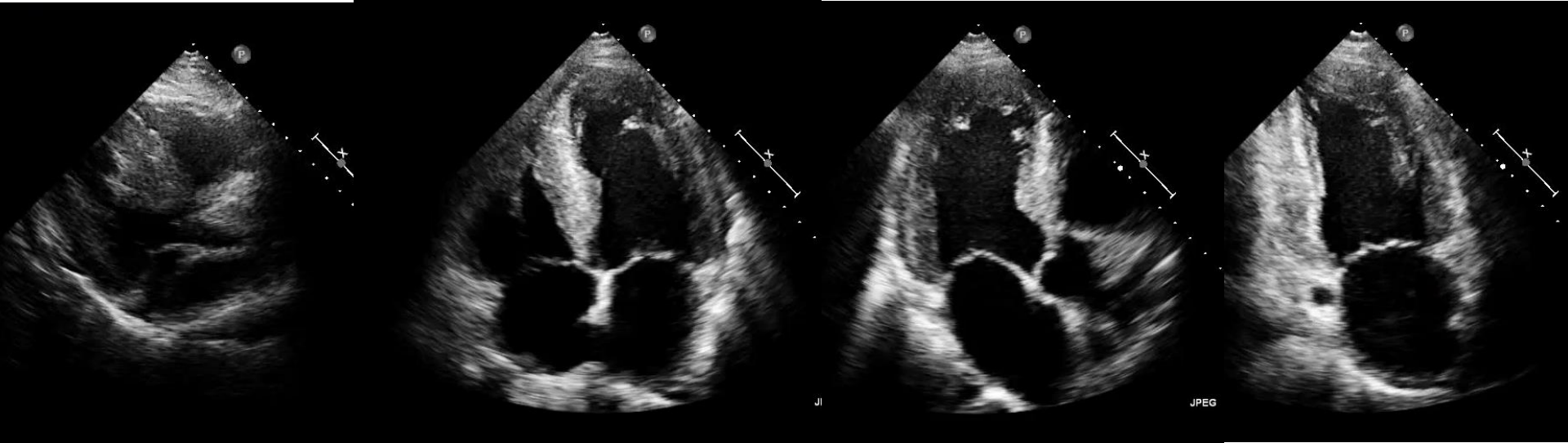
Vor Therapie



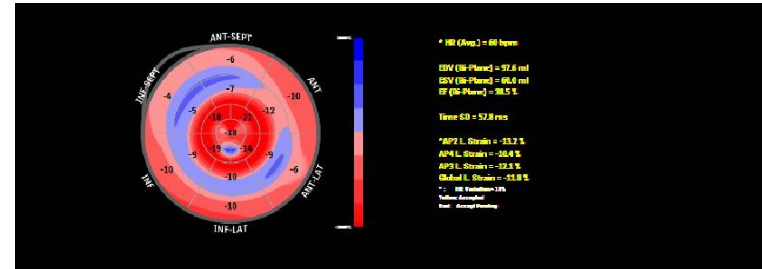
6 Monate unter 5mg Mavacamten



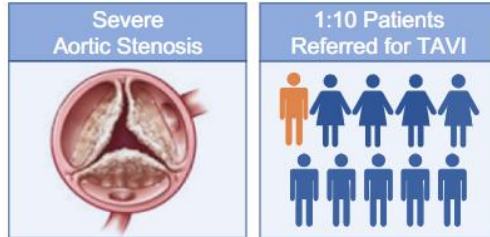
Kardiale ATTR Amyloidose



Septum 17 mm, Hinterwand 14 mm,
GLS -12 %, apical sparing



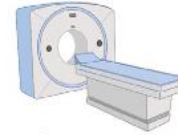
Prävalenz der kardialen Amyloidose in Screening Studien



Dobner S et al. JAMA 2023



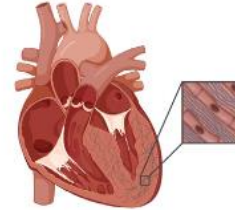
Autopsy in unselected elderly individuals: 21%
(95% CI 7-39%)



Bone scintigraphy for non-cardiac reasons:
≥81 years: ~1.3% M, ~0.4% W



Aortic stenosis: 8%
(95% CI 5-13%)
M 67% (50-89%)
84 years (75-88)
AL-CA 2% (0-6%)



HFpEF: 12%
(95% CI 6-20%)
M 73% (39-100%)
77 years (66-86)
AL-CA 10% (0-40%)



HFrEF/HFmrEF: 10%
(95% CI 6-15%)
M 100%
81 years (76-85)
AL-CA 0%

Prevalence of cardiac amyloidosis in screening studies



HCM: 7%
(95% CI 5-9%)
M 80% (73-87%)
74 years
AL-CA 0-9%



Surgery for carpal tunnel syndrome: 7%
(95% CI 5-10%)
M 64% (33-100%)
76 years (73-79)
AL-CA 18% (0-33%)

Conduction disorders: 2%
(95% CI 0-4%)
M 50%
90 years
AL-CA 0%



Aimo A et al. Eur J Heart Fail 2022

Klinische „Red Flags“ extrakardial (ATTR)

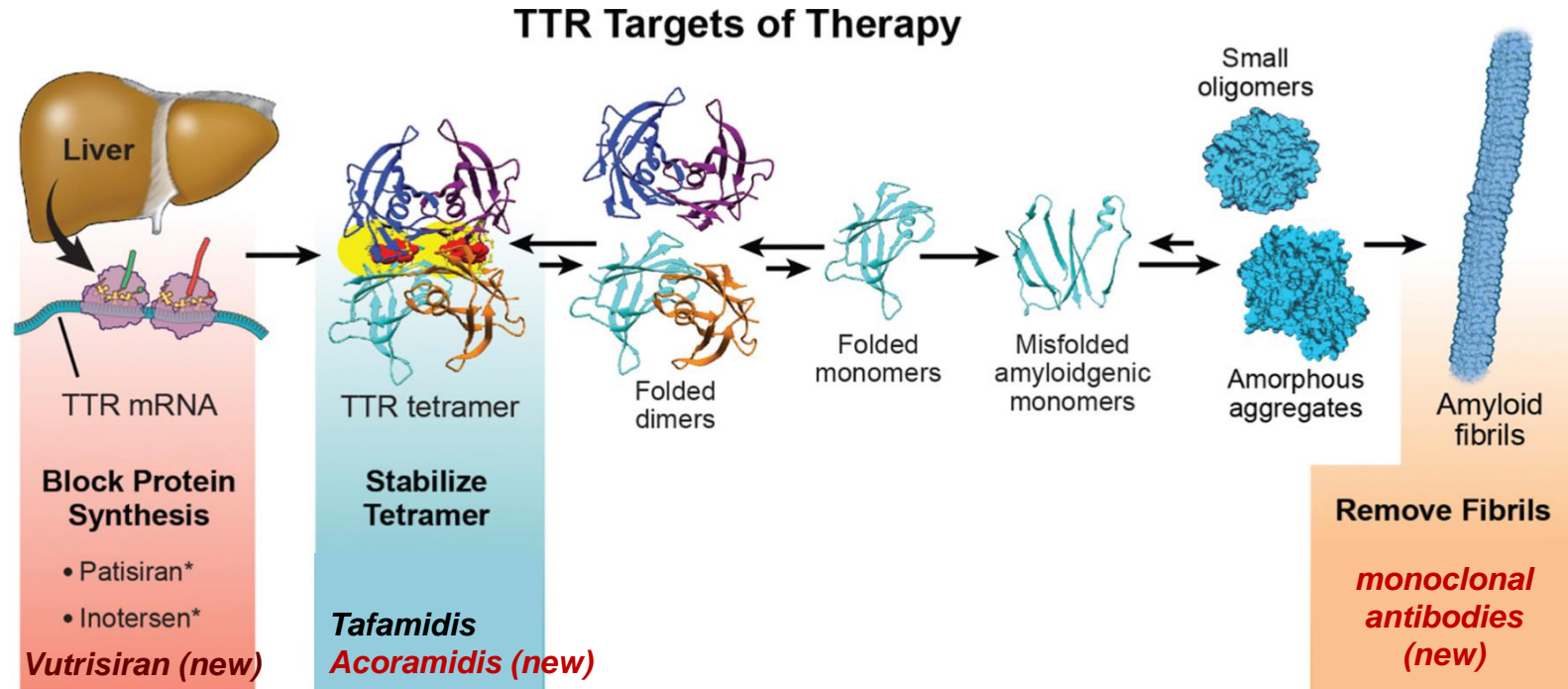
- Karpal-Tunnel Syndrom (30%),
- Bizepssehnenruptur (25%)
- Spinalkanal Stenose (30%)
- Polyneuropathie (50%)



Geller HI et al, JAMA 2017

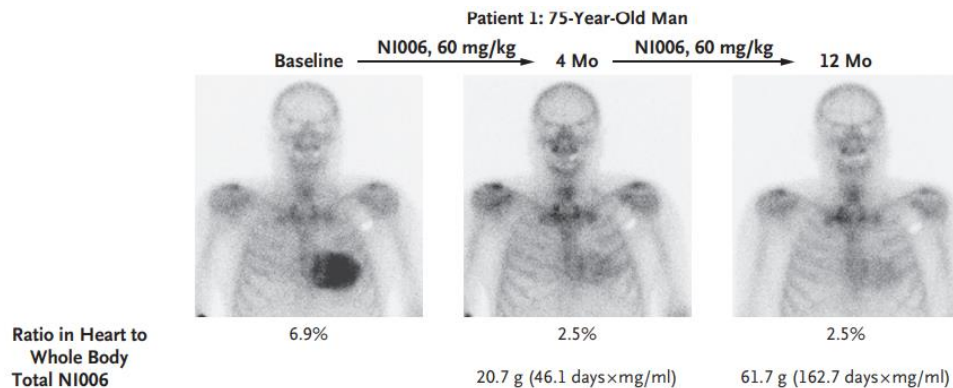
Tahara N et al, ESC Heart Fail 2022

Disease modifying therapies



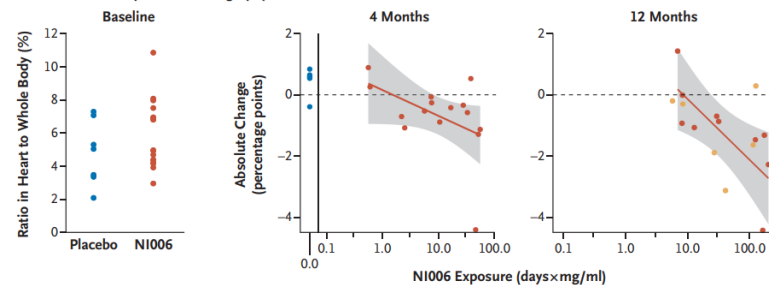
Adapted from Ruberg FL et al, JACC 2019

Antibody-therapy to remove amyloid fibrils

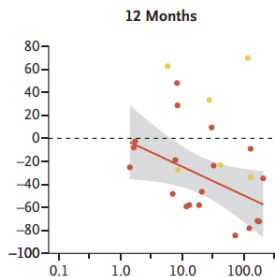


cardiac tracer uptake

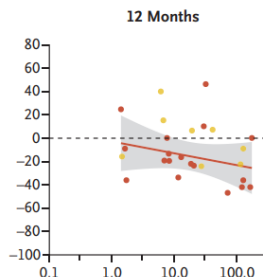
A Cardiac Tracer Uptake on Scintigraphy



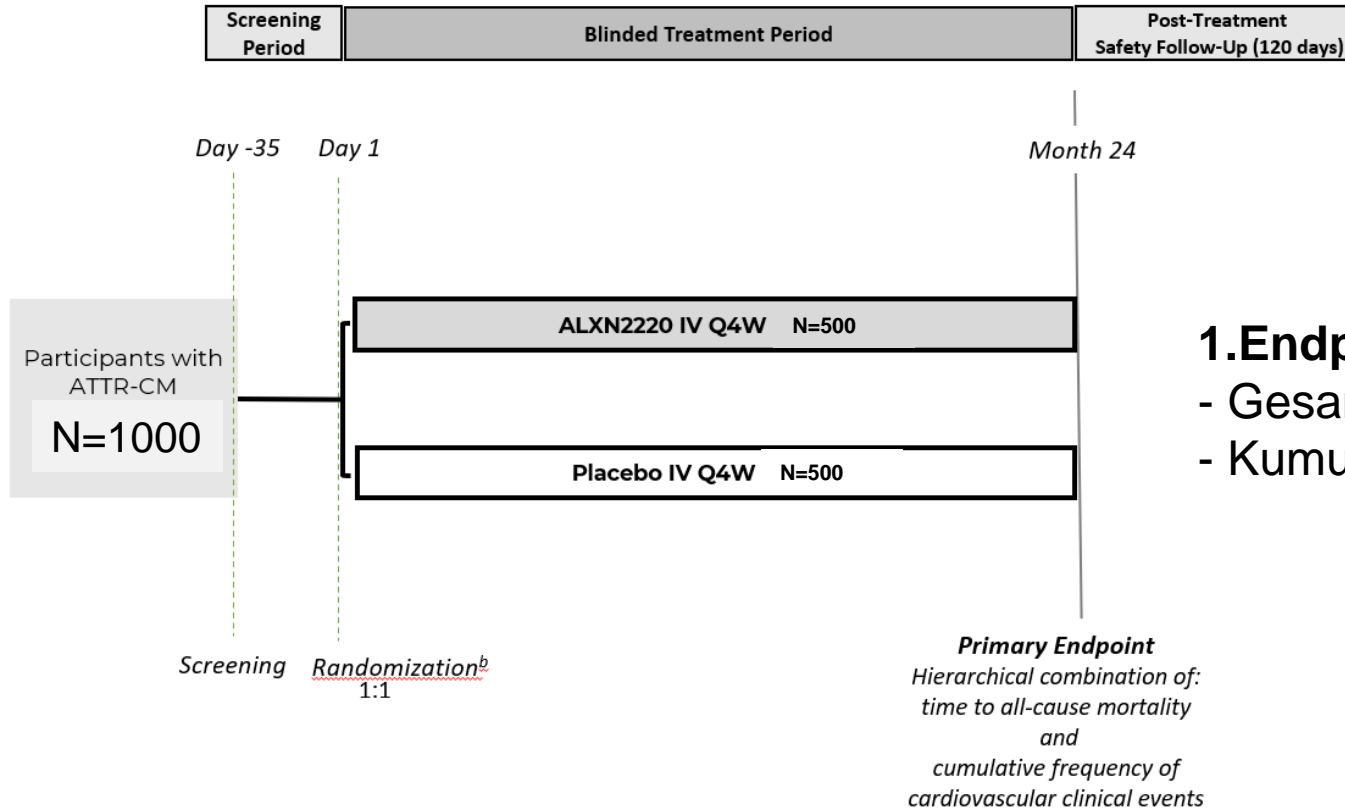
NT-proBNP level



troponin level



DepleTTR-CM Studie bei ATTR-Kardiomyopathie (TTR-directed IgG antibodies)



DepleTTR-CM Studie

Einschlusskriterien

- Alter < 90 Jahre
- Gesicherte kardiale ATTR Amyloidose (wildtype oder variant genotype)
- tiefe kappa/lambda Ratio der freien Leichtketten
- Septumdicke ≥ 12 mm
- NT-proBNP > 2000 pg/L unter stabiler Dosis Schleifendiuretika
- Bereitschaft zur genetischen Testung
- Lebenserwartung von mind. 3 Monaten

Take home messages

HOCM (Hypertrophe obstructive Kardiomyopathie)

- Myosin-Inhibitoren sind der neue Therapiestandard bei symptomatischer HOCM (NYHA II+) mit LVOT-Gradient > 50 mmHg (provoziert) trotz ausgebauter Betablockertherapie
- Unter Therapie mit dem Myosin-Inhibitor Mavacamten sind während der ersten 3 Monate, monatliche Echokardiografien erforderlich. Bei LVEF $< 50\%$ Therapiepause
- Septum-Reduktions-Therapien (Myektomie / Alkohol Ablation) sind nur noch in Ausnahmefällen indiziert

Kardiale ATTR Amyloidose

- Neben den TTR Synthese Hemmer und Tetramer stabilisierenden Therapien stehen neu auch TTR-Depleter (Antikörpertherapie) zur Verfügung

Vielen Dank



www.cardiobasel.ch

otmar.pfister@usb.ch