

Kardiomyopathien: Neue Behandlungsmöglichkeiten

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



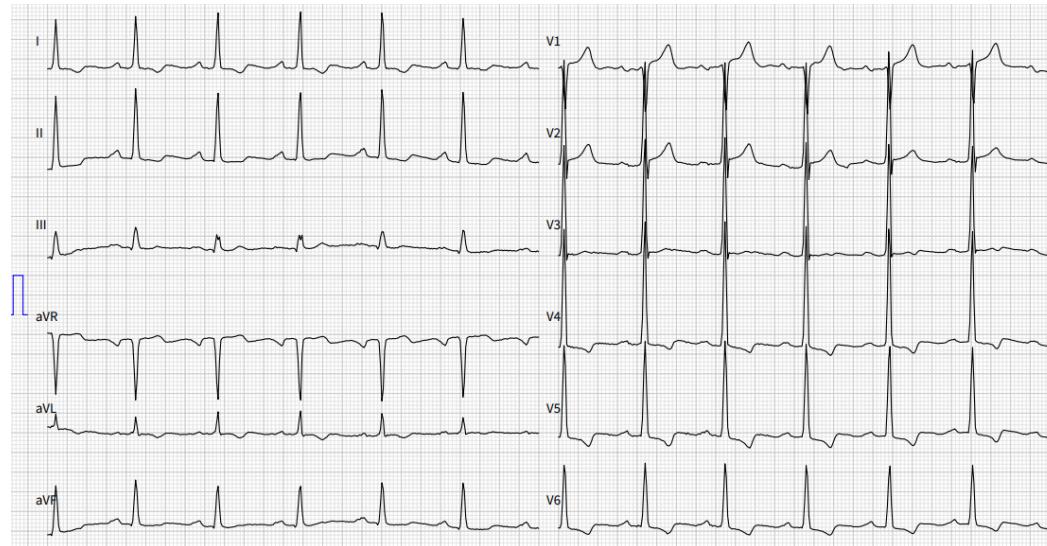
Patient 50 Jahre mit Dyspnoe und LV Hypertrophie

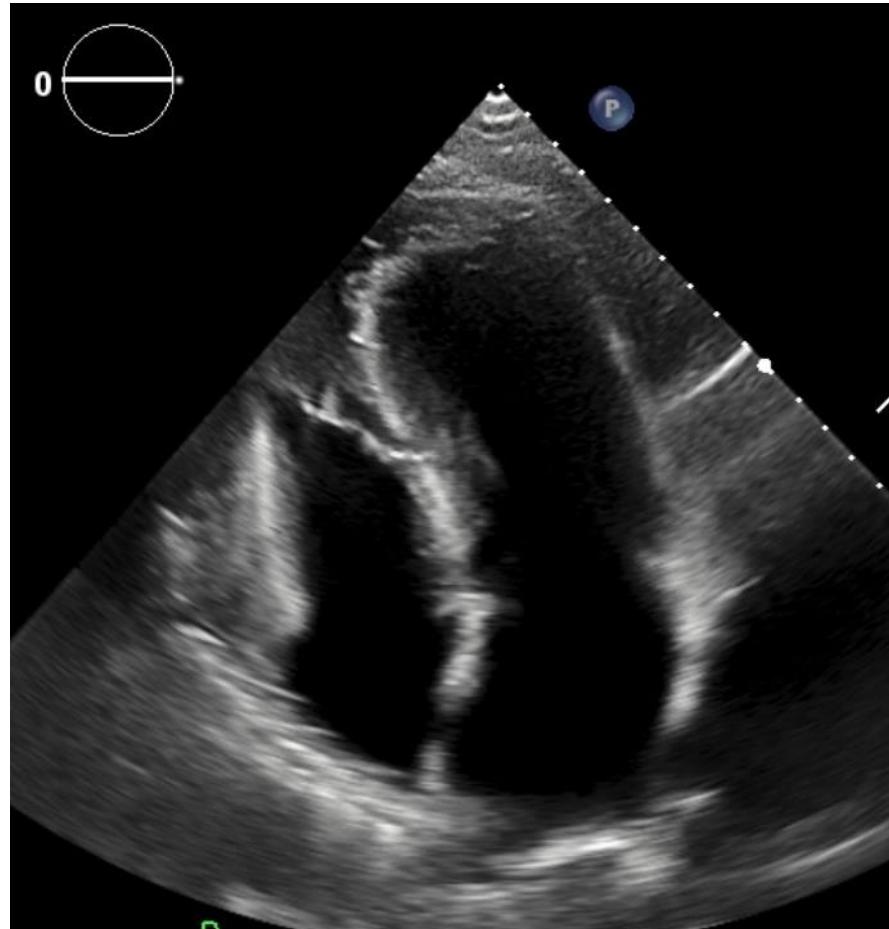
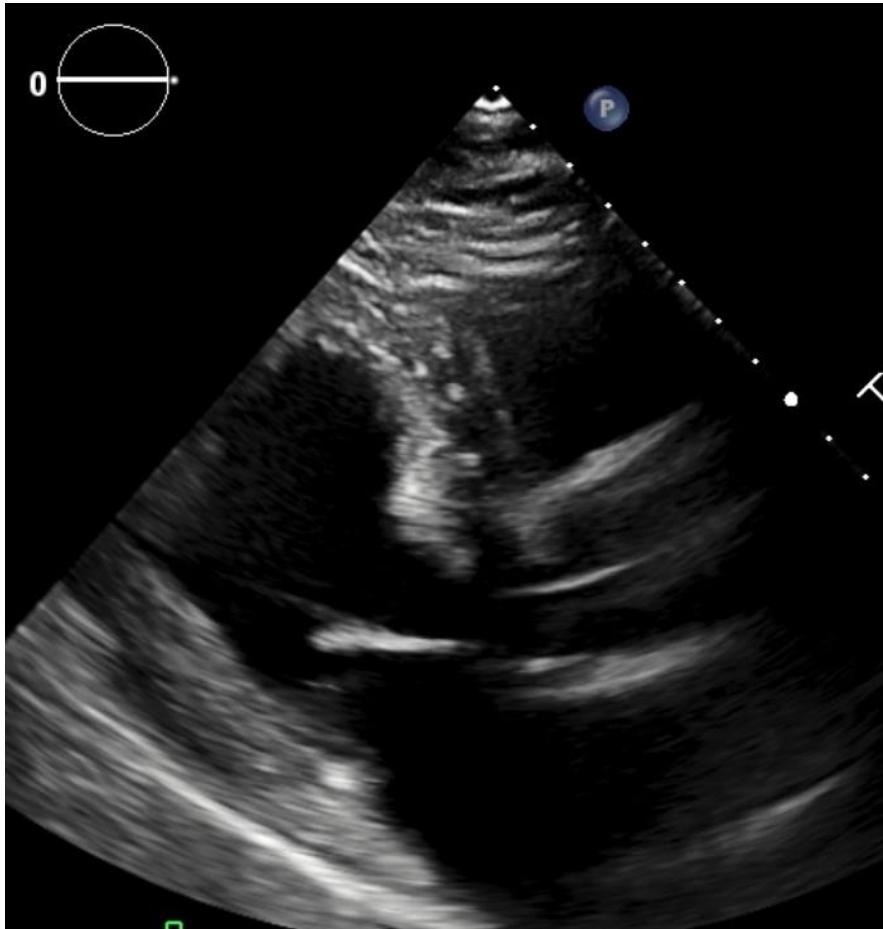
- Zunahme der Belastungsdyspnoe seit COVID19 Erkrankung 2021
- Aktuell Dyspnoe NYHA II-III (je nach Tagesform)
- Pectanginöse Beschwerden bei Anstrengung
- Auffällige linksventrikuläre Hypertrophie im externen Echo vor Jahren
- cvRF: St. n. Nikotin, Vater mit 54 an whs. an Herzinfarkt verstorben
- Keine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

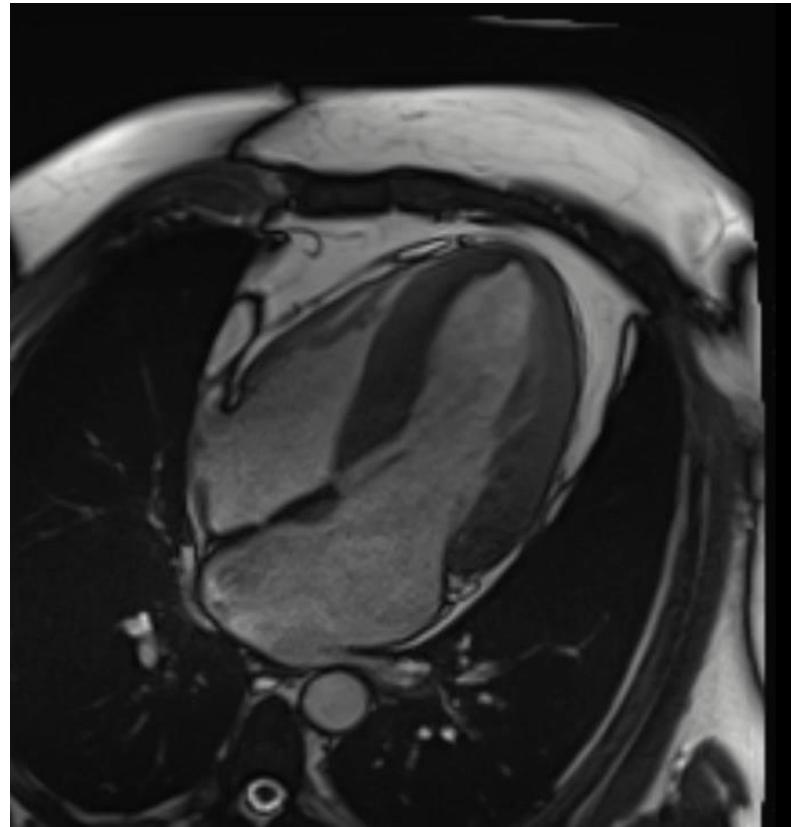
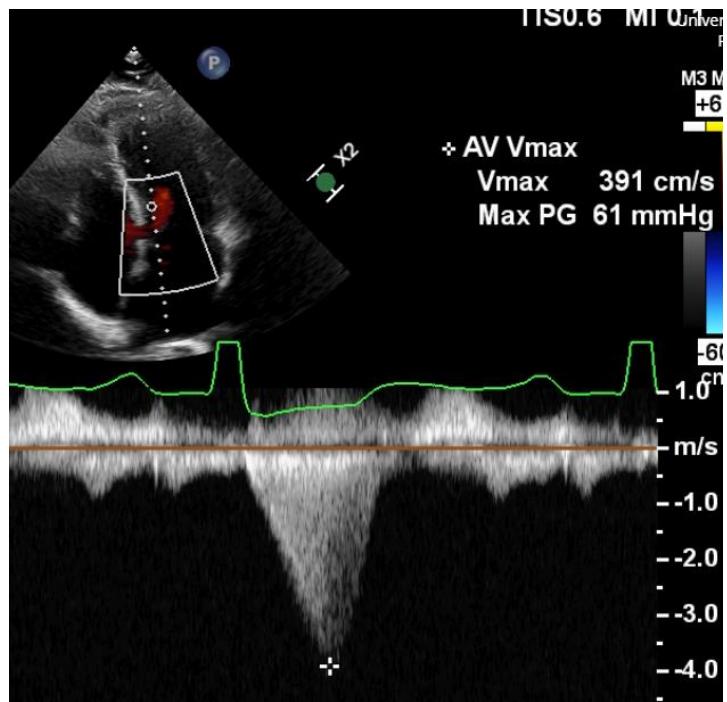
Patient 50 Jahre mit Dyspnoe

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

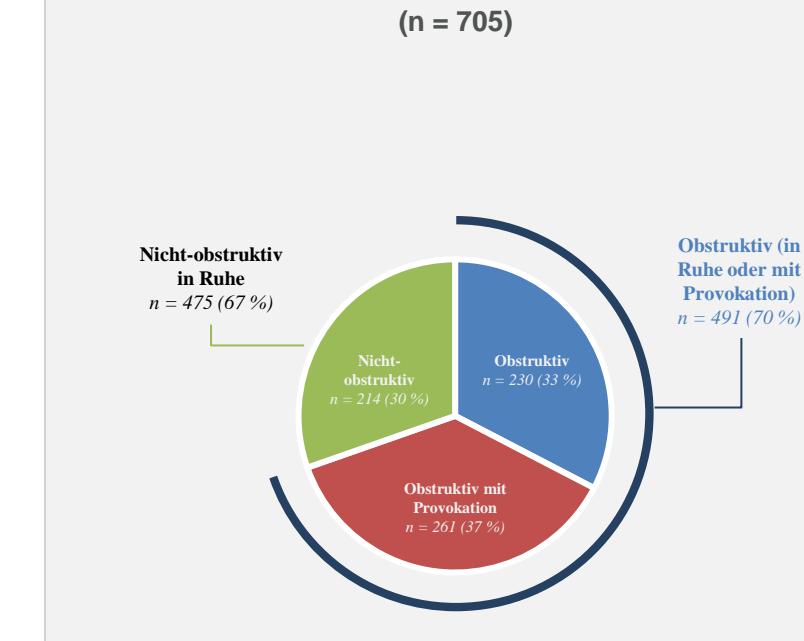
Beurteilung:

- 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 Mitralsuffizienz (inferolateraler Regurgitationsjet).

Resultate vereinbar mit einer hypertrophen, obstruktiven Kardiomyopathie.

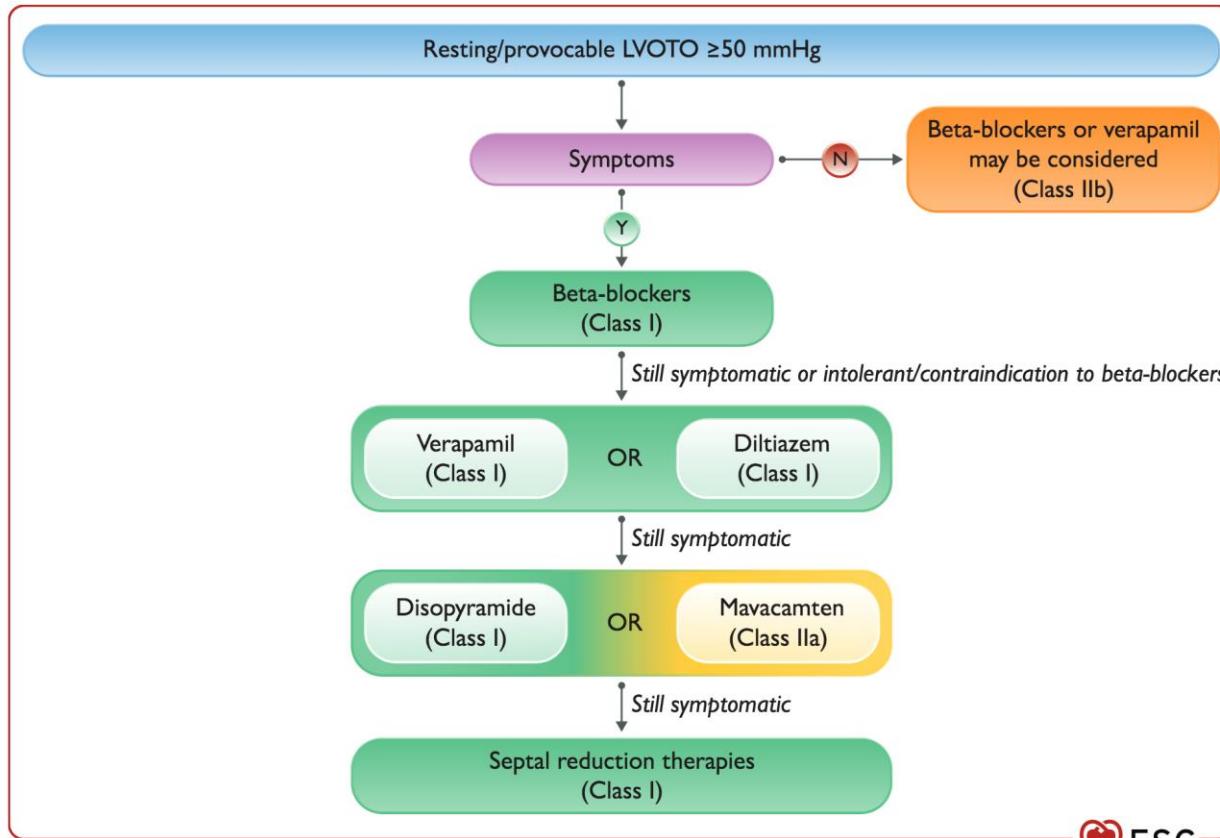
Prävalenz der Hypertrophen Kardiomyopathie

- 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.



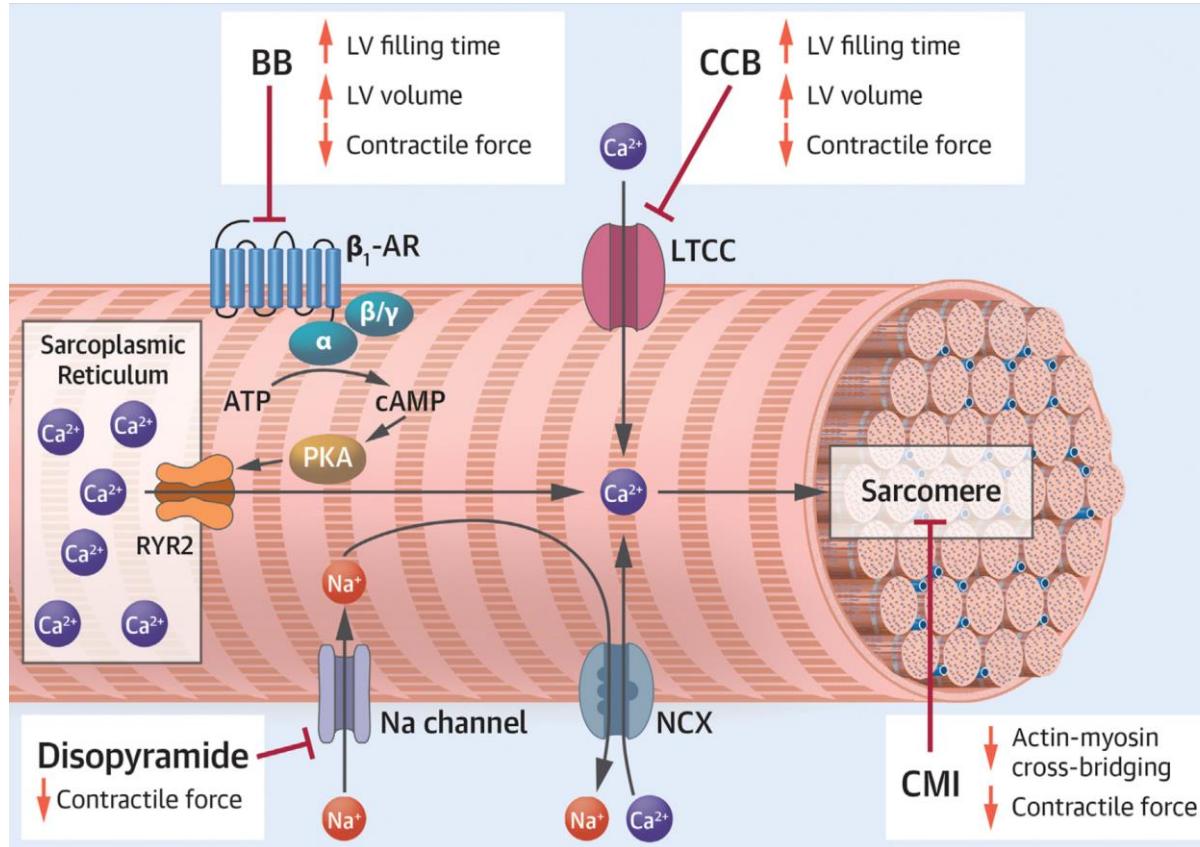
Ommen SR et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76:e159-240. 2. Antunes MO, Scudeler TL. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;27:100503. 3. Lu DY et al. J Am Heart Assoc. 2018

Medikamentöse Therapie

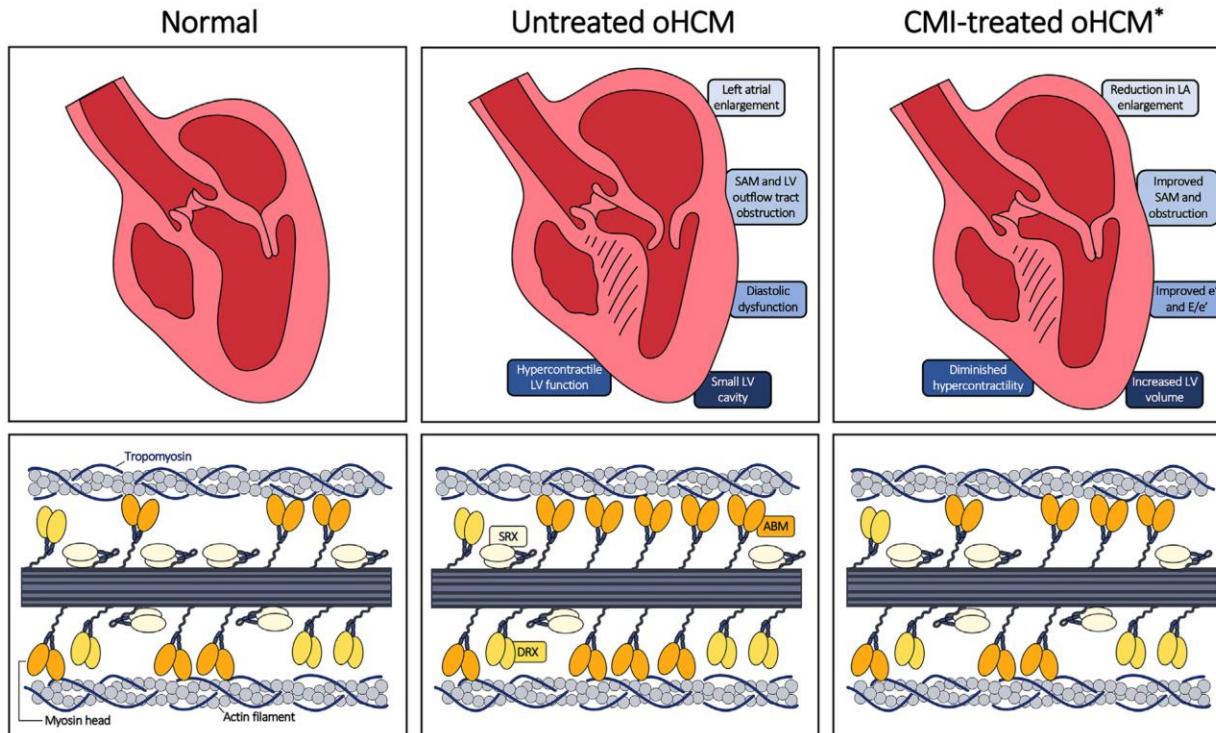


Medikamentöse Therapie

Zhu M et al JACC Adv. 2023



Wirkungsprinzip der «Myosin-Inhibitoren»



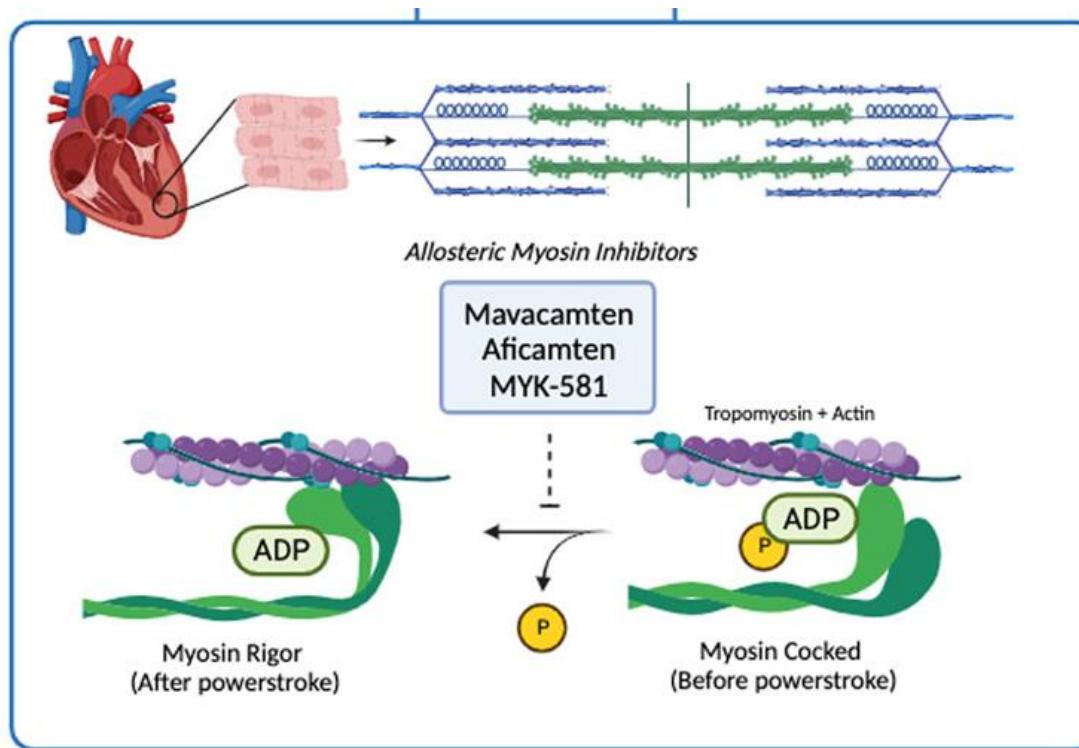
Ostrominski JW et al JACC Heart Fail 2023

Evidenz der medikamentösen Therapie bei HOCM

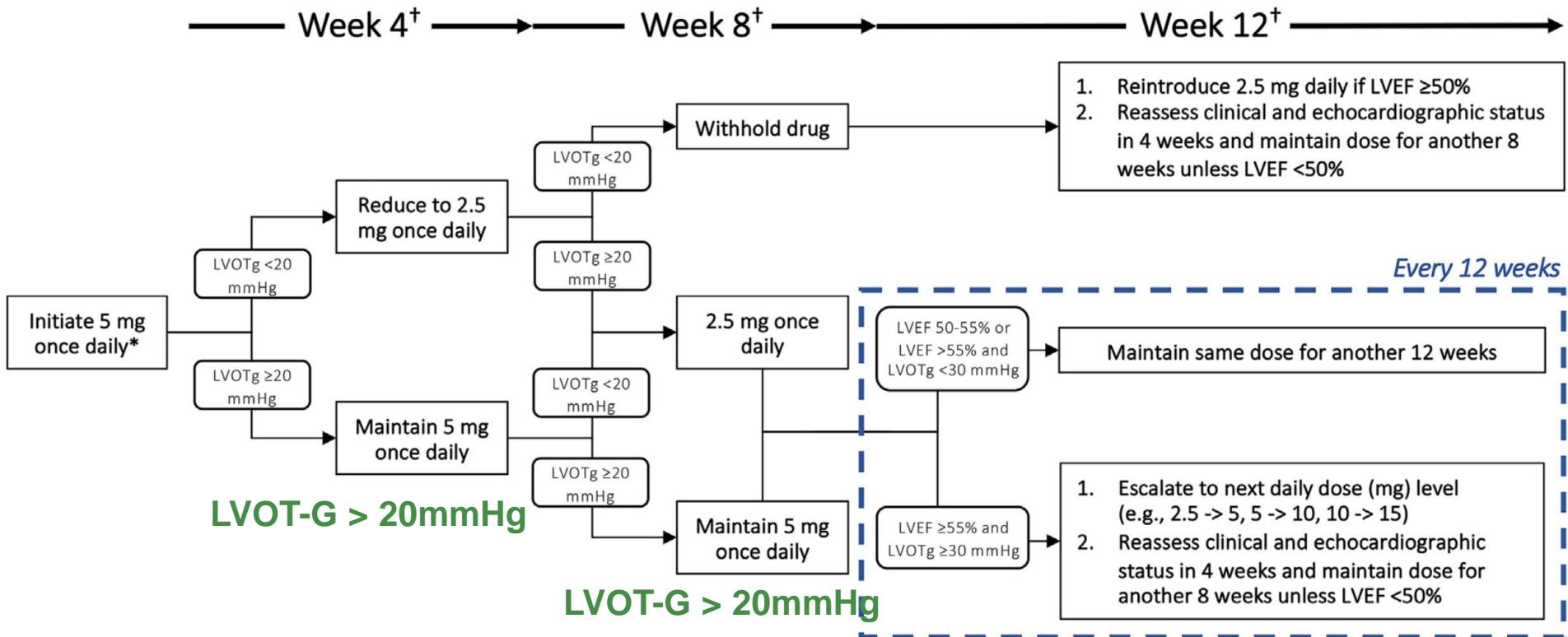
Summary of studies on pharmacologic therapies to reduce LVOT gradient in oHCM

	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

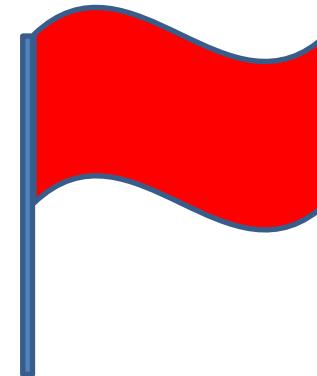
Myosin Inhibitoren bei HOCM



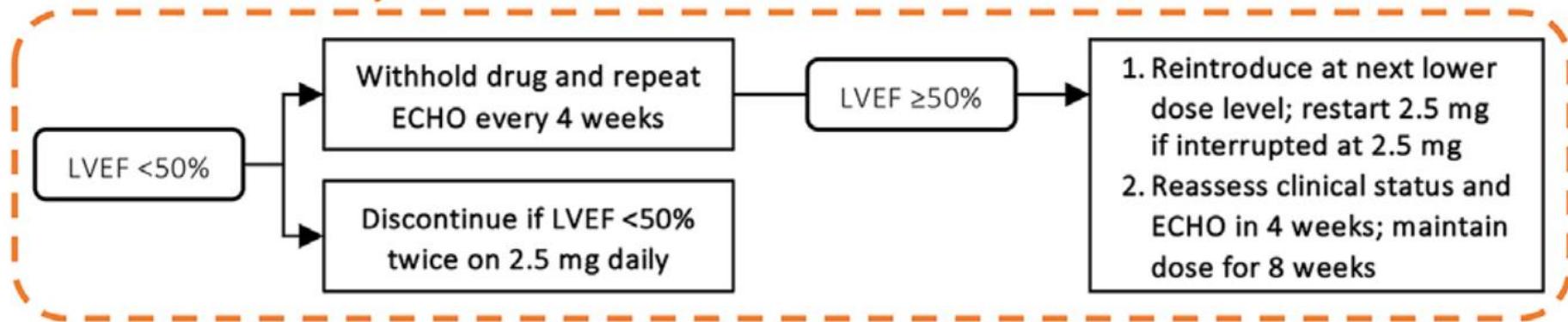
Therapieschema für Mavacamten Therapie (NYHA II; LVEF $\geq 55\%$, LVOT-Gradient $\geq 50 \text{ mmHg}$)



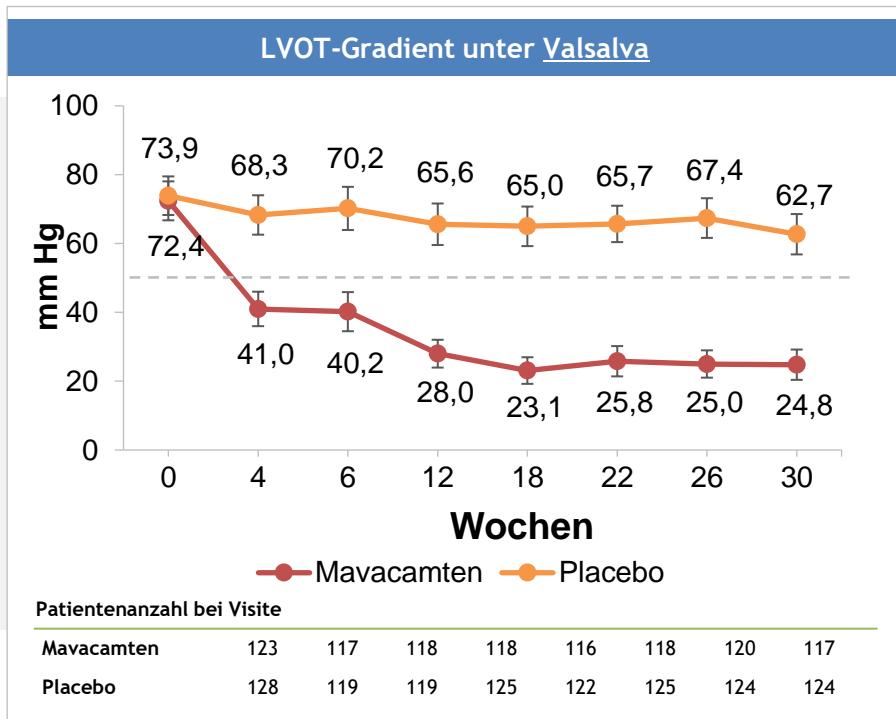
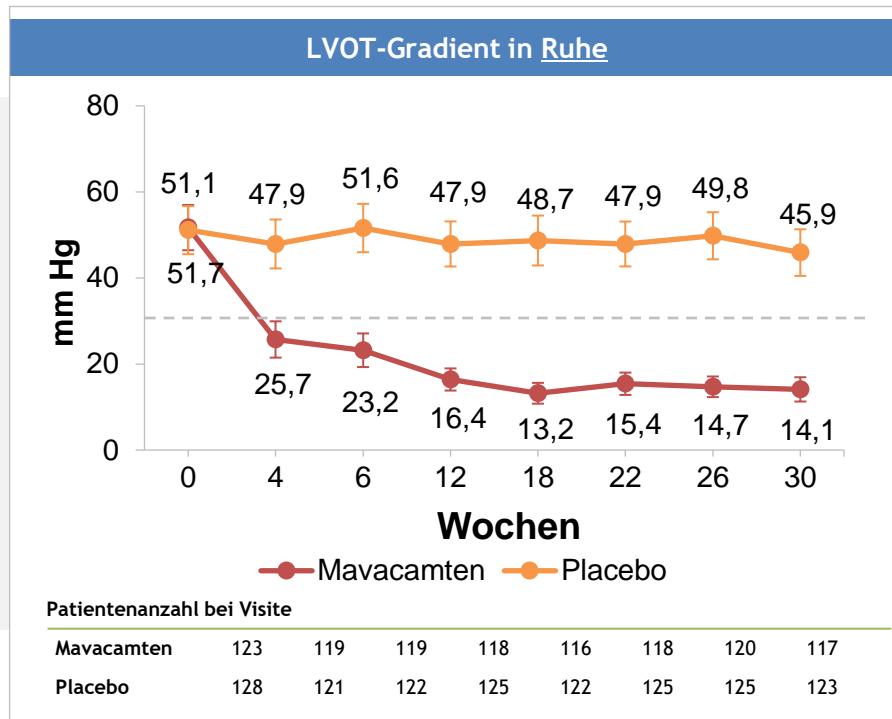
Red Flag LVEF < 50%: Therapiepause!



LVEF <50% at any clinic visit

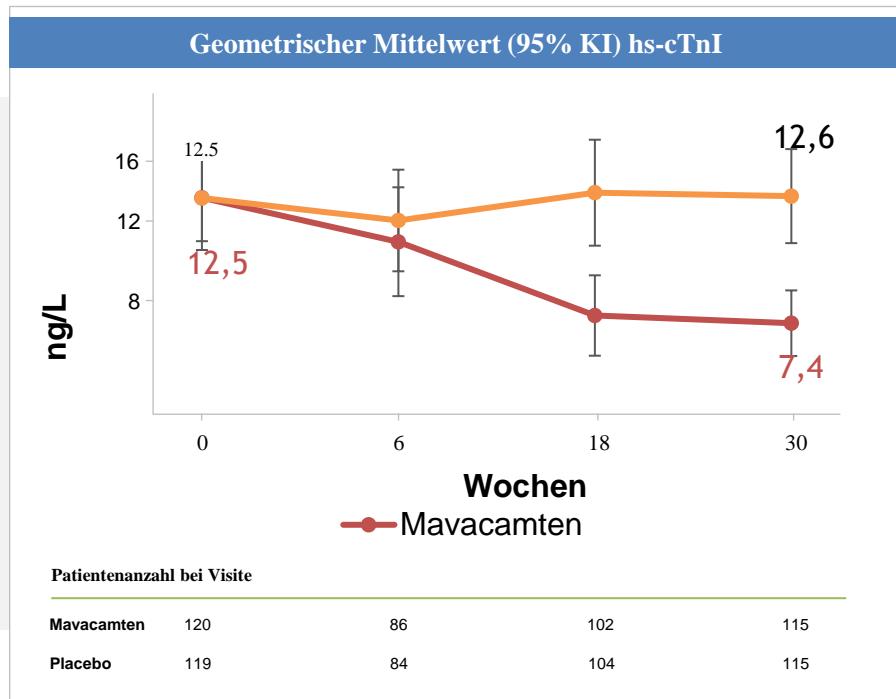
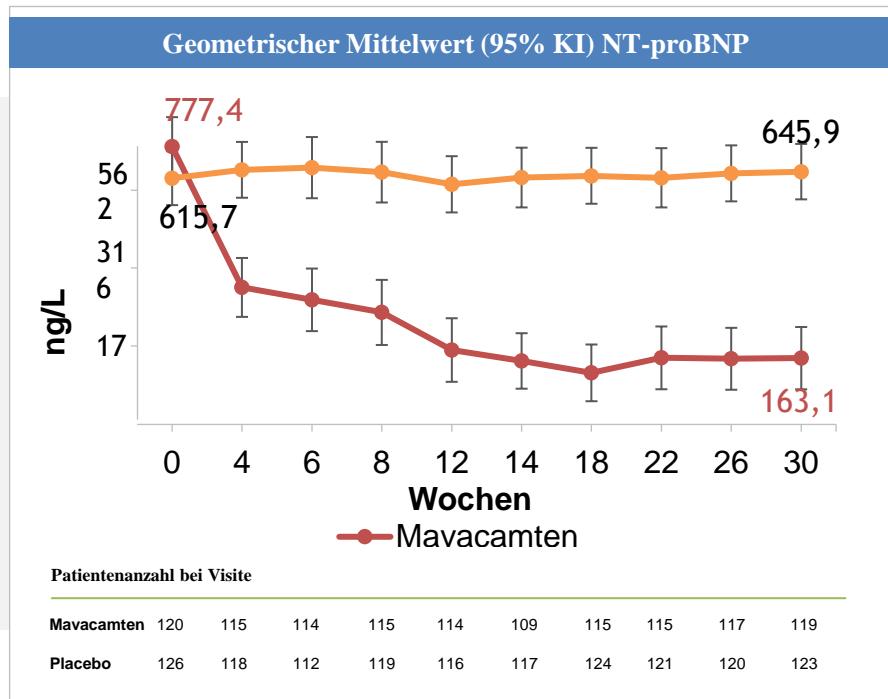


EXPLORER-HCM: Explorativer Endpunkt Änderung des LVOT-Gradient im Zeitverlauf



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

EXPLORER-HCM: Explorativer Endpunkt Kardiale Biomarker



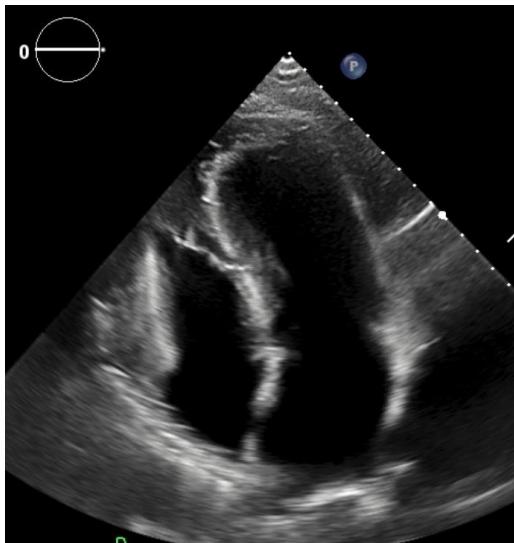
Adaptiert von Olivotto I et al. *Lancet* 2020;396:759–769

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

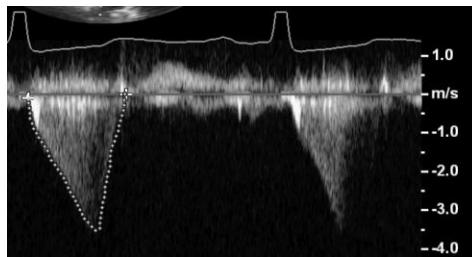
Unerwünschte Ereignisse	Mavacamten (n = 123)	Placebo (n = 128)
Patienten mit ≥ 1 behandlungsbedingte UE, n (%)	108 (88)	101 (79)
Gesamtanzahl schwerer UE	11	20
Patienten with ≥ 1 schweren UE, n (%)	10 (8)	11 (9)
Patienten mit schweren kardialen UE, n (%)		
• Vorhofflimmern	2 (2)	4 (3)
• Stresskardiomyopathie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



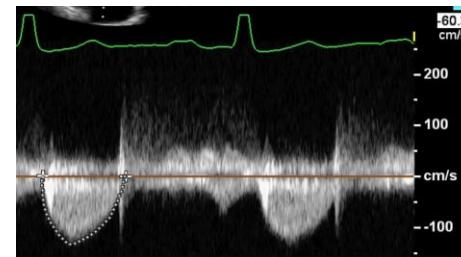
Pmax
50 mmHg



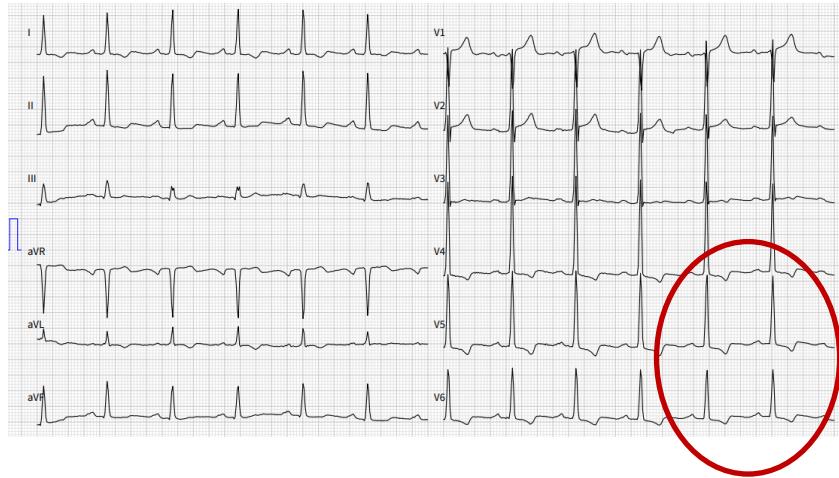
6 Monate unter 5mg Mavacamten



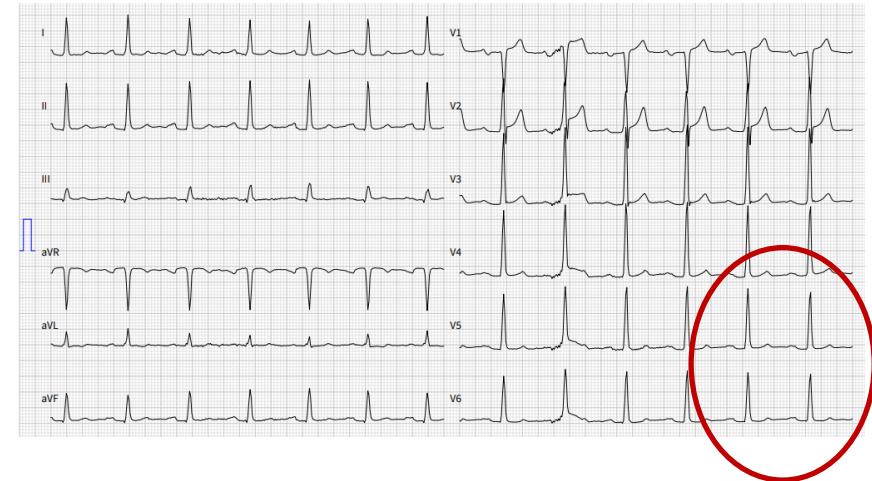
Pmax
7 mmHg



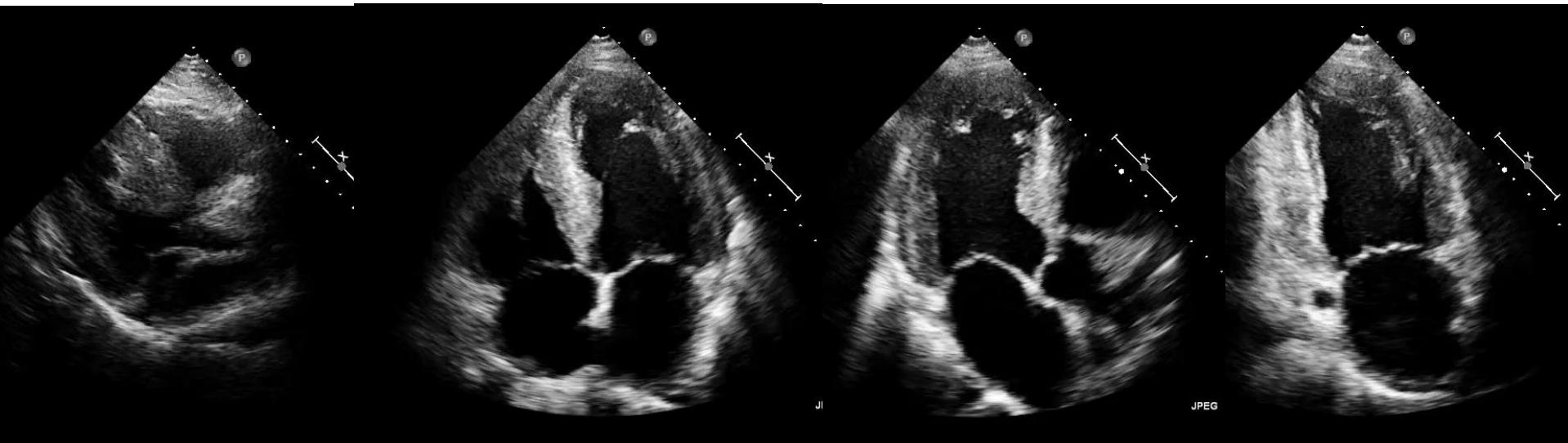
Vor Therapie



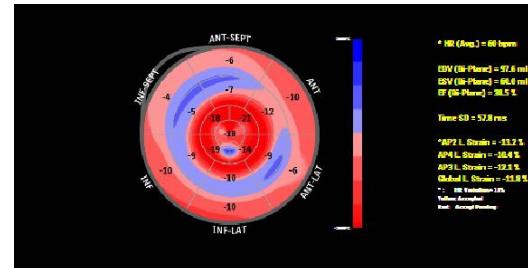
6 Monate unter 5mg Mavacamten



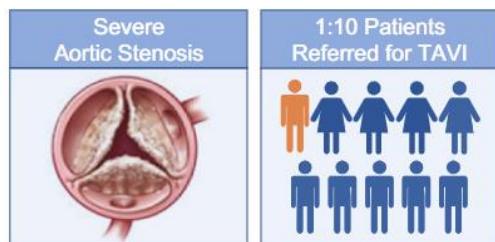
Kardiale ATTR Amyloidose



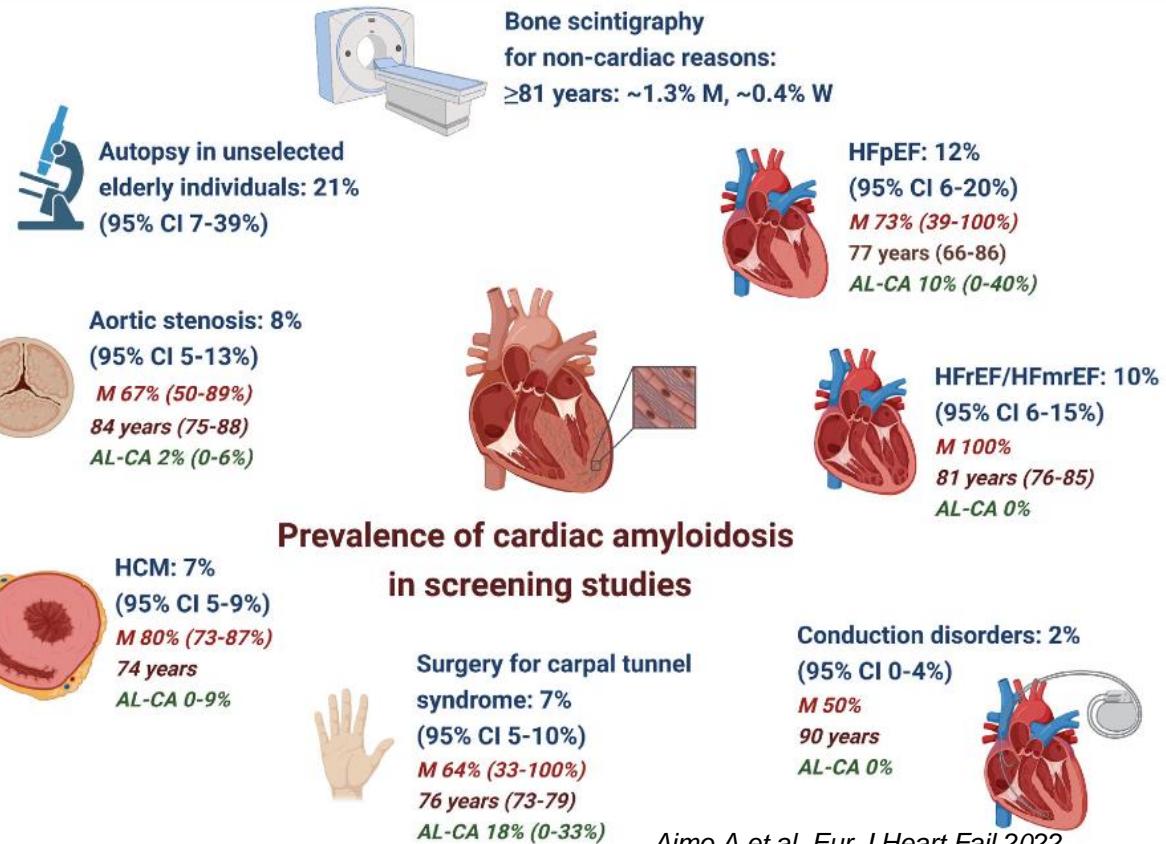
Septum 17 mm, Hinterwand 14 mm,
GLS -12 %, apical sparing



Prävalenz der kardialen Amyloidose in Screening Studien



Dobner S et al. JAHA 2023



Klinische „Red Flags“ extrakardial (ATTR)

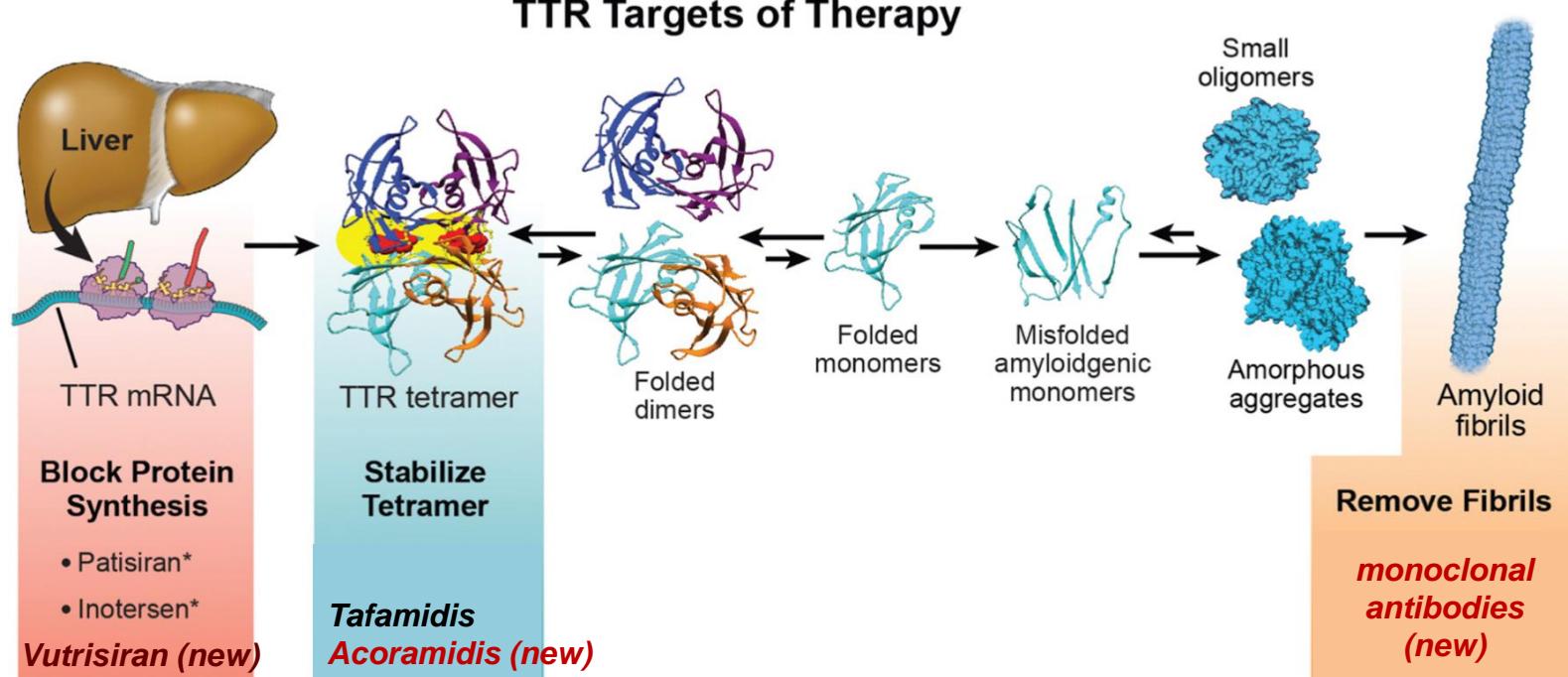
- Karpal-Tunnel Syndrom (30%),
- Bizepssehnenruptur (25%)
- Spinalkanal Stenose (30%)
- Polyneuropathie (50%)



Geller HI et al, JAMA 2017

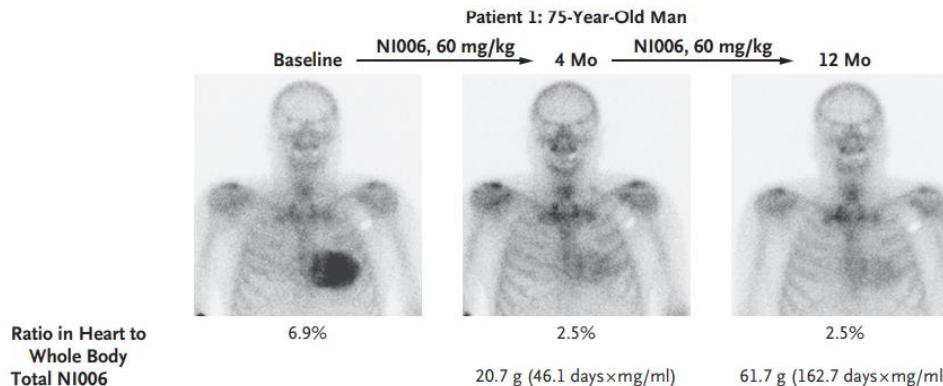
Tahara N et al, ESC Heart Fail 2022

Disease modifying therapies

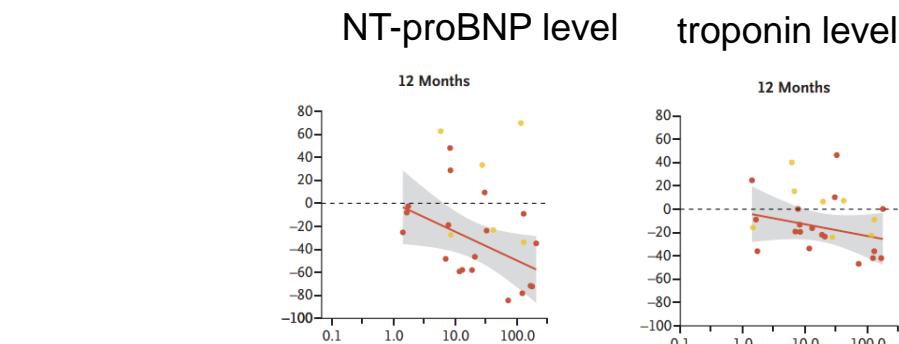
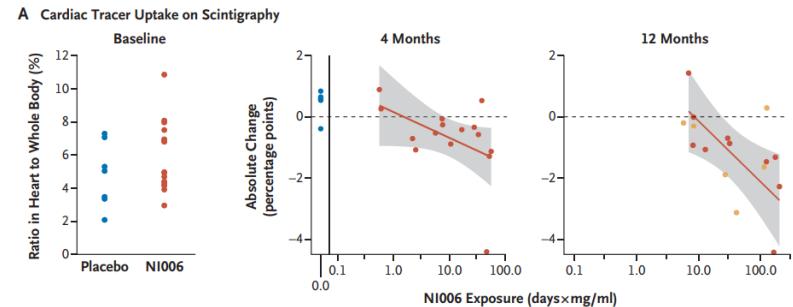


Adapted from Ruberg FL et al, JACC 2019

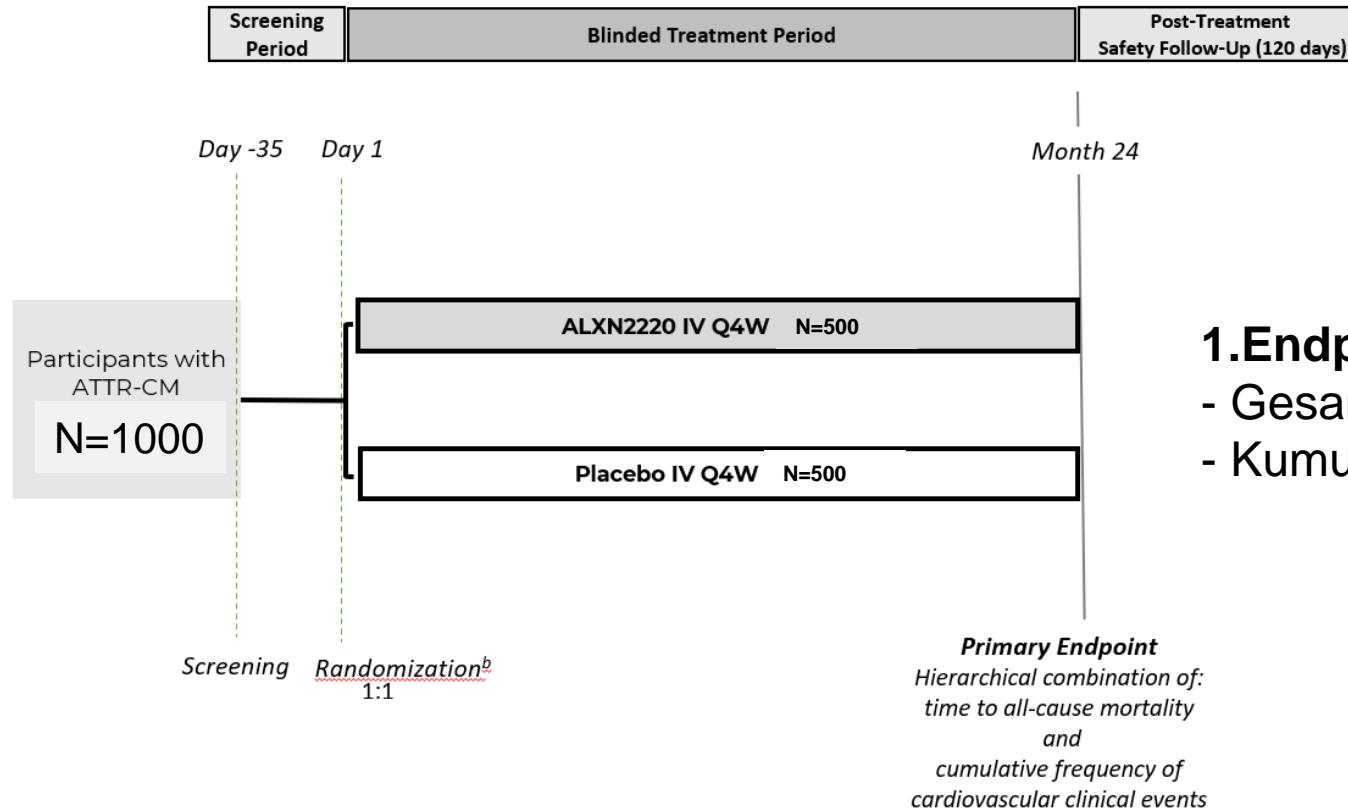
Antibody-therapy to remove amyloid fibrils



cardiac tracer uptake



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



1. Endpunkt nach 2 Jahren
- Gesamtmortalität
- Kumulative cvEvents

DepleTTR-CM Studie

Einschlusskriterien

- Alter < 90 Jahre
- Gesicherte kardiale ATTR Amyloidose (wildtype oder variant genotype)
- tiefe kappa/lambda Ratio der freien Leichtketten
- Septumdicke \geq 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