

Neue Perspektiven für die Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie



Prof. Michels

Die Lernziele dieses Symposiums sind die Pathophysiologie und die klinische Präsentation der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zu definieren, geeignete Strategien für die diagnostische Abklärung von Patienten mit HCM zu entwickeln, die Bewertung der neuesten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Myosin-Hemmung bei der Behandlung von HCM, so die Vorsitzende des Symposiums **Prof. Michelle Michels**, Rotterdam.

Hypertrophe Kardiomyopathie: das Verständnis der Erkrankung

Donald Teare beschrieb 1937 acht Fälle von asymmetrischer Hypertrophie oder muskulärem Hamartom des Herzens. Sieben dieser Fälle führten bei jungen Erwachsenen zum plötzlichen Tod. Das pathologische Bild ist das einer bizarren und desorganisierten Anordnung der Muskelbündel in Verbindung mit einer Hypertrophie einzelner Muskelfasern und ihrer Kerne, so **Prof. Perry Mark Elliott**, London.



Prof. Elliott

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Wanddicke des linken Ventrikels, die sich nicht allein durch abnormale Belastungsbedingungen erklären lässt. Bei Erwachsenen beträgt die Wanddicke ≥ 15 mm in einem oder mehreren linksventrikulären Segmenten. Bei Kindern ist die Wanddicke mehr als zwei Standardabweichungen über dem vorausgesagten Mittel (z -Score > 2). Bislang wurden neun Gene definitiv mit der HCM in Verbindung gebracht. Bis zu 60 % der Patienten, die die HCM-Diagnosekriterien erfüllen, weisen bei einem Gentest eine pathogene Sarkomer-Mutation auf. Der Referent schloss mit einem Ausblick auf die Zukunft der Behandlung. Diese umfasst

- ▶ neue Pharmakotherapien (Mavacamten, Perhexiline, Trimetazidin, Ranolazin, Electazin, N-Acetylcystein, ARBs, Aldosteron-Antagonisten, Statine),
- ▶ neue Prozeduren (chirurgische Neuausrichtung des Papillarmuskels, Entfernung der Chordae und Reparatur der Mitralklappe, Apikale Myektomie, Transkatheter-Reparatur der Mitralklappe, Radiofrequenz-Septalablation, Septalablation mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall),
- ▶ Gen-basierte Therapien (Allel-spezifisches Gensequenzierung, embryonale Genreparatur mit CRISPR/Cas9).

Diagnose der hypertrophen Kardiomyopathie: Was ein Kardiologe wissen muss

Die Prävalenz diagnostizierter HCM betrug in Deutschland im Jahre 2015 4000 von 5'490'810 Patienten (0.07%; 1:1'372). Das Durchschnittsalter war 63 ± 17 Jahre, 2'586 (65%) waren Männer, stellte **Prof. Ales Linhart**, Prag, fest.

Der Referent teilte die Diagnose in 5 Schritte ein.

Schritt 1: Hypertrophie

Start mit Elektrokardiogramm, gefolgt von Echokardiographie und kardiale Magnetresonanztomographie. Basierend auf den Guidelines ist eine Wandverdickung von mindestens 15 mm in Abwesenheit abnormaler Belastungsbedingungen ausreichend für die

Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie.

Schritt 2: Obstruktive Kardiomyopathie

Die klassische Ursache der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts ist ein verdicktes intraventrikuläres Septum und die abnorme Bewegung der Mitralklappe. Dies ist der Hauptmechanismus der schwächenden Symptome bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Unter Valsalva-Manöver und/oder mittels Stressecho nach physischer Belastung wird die Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt verstärkt und ermöglicht dadurch die korrekte Einteilung der hypertrophen Kardiomyopathie. 37% der Patienten haben eine Obstruktion im Ruhezustand, bei weiteren 33% kann eine Obstruktion nach adäquater Provokation nachgewiesen werden.

Schritt 3: Differentialdiagnose

Assoziierte extrakardiale Beteiligungen sind die geistige Retardation (mitochondrial, Morbus Danon, Noonan-Syndrom), die sensorineurale Taubheit (mitochondrial, Friedreich's Ataxie, Fabry-Krankheit), die Sehbehinderung (Fabry, Danon), die Störungen des Gangbildes (Friedreich's Ataxie), die Neuropathie / neuropathischer Schmerz (Amyloidose, Fabry), die Muskelschwäche (mitochondrial, Glykogenose, Friedreich's Ataxie), sowie Hautveränderungen (Fabry, Hämochromatose) und Nierenbeteiligung (Fabry).

Laborresultate: Zu den Laborresultaten gehören erhöhte CK, Lactat, NT-proBNP, hs-cTn, Myoglobinurie und Serumkreatinin, die Proteinurie, fehlende Enzymaktivität (Fabry, Pompe). Weitere Untersuchungen beinhalten spezifische Marker (Lyso-Gb3 – Fabry), Serum/Urin-Immunität und das Verhältnis der freien Leichtketten im Serum.

Amyloidose: Bei klinischem Verdacht auf Amyloidose (Echo, EKG, CMRI).

Echokardiographie: Untersuchung des Musters und Grades der linksventrikulären Hypertrophie, apikale Schonung, zusätzliche Charakteristika (Herzklappenbeteiligung, Herzbeutelerguss, IAS-Infiltration)

MRI: Hypertrophiemuster, LGE-Verteilung, T1 Mapping

Knochenszintigraphie, Bisphosphonatakkumulierung

Schritt 4: Genetische Untersuchung

- ▶ Autosomal dominant: Sarkomere HCMs, familiäre TTR Amyloidose
- ▶ Autosomal rezessiv: M. Pompe, Friedreich's Ataxie
- ▶ X-chromosomal: M. Fabry, M. Danon
- ▶ Matrilinear: Mitochondriale DNA-Mutationen

Man sollte aber nicht ausser Acht lassen, dass nur etwa 50% der Patienten positiv getestet werden. Viele genetische Mutationen sind nicht mit hypertropher Kardiomyopathie assoziiert. Eine breitere Akzeptanz und der künftige Erfolg von Gentests in der kardiovaskulären Praxis wird von einem standardisierten Ansatz zur Interpretation von Mutationen und der Überbrückung der Kommunikationslücke zwischen Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern abhängen.

Schritt 5: Risikobewertung

Bei Patienten mit HCM ist eine erhöhte NT-proBNP-Konzentration oder ein erhöhtes kardiales Troponin ein starker Prädiktor für die Langzeitprognose, insbesondere für HF-bedingten Tod und Transplantation.

Fazit

Frühe Diagnose und Quantifizierung der Hypertrophie: EKG, Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie.

Danach Untersuchung der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts

Es folgt die Differentialdiagnose:

- ▶ Krankheitsbild, Laboruntersuchungen, Bildgebung.

Im nächsten Schritt erfolgt die genetische Testung:

- ▶ Kaskaden-Testung der Familie

Und abschliessend eine Risikobewertung:

- ▶ Bessere Prognose für oHCM-Patienten durch frühzeitige Behandlung. Risikobewertung durch NT-proBNP und kardiales Troponin
- ▶ Bei symptomatischer oHCM: Neue First-in-class Therapie mit Mavacamten, mit einem zielgerichteten Wirkmechanismus

Eine neue Ära für Patienten mit obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie.

Kardiomyopathie ist nicht so verschieden von anderen kardiologischen Krankheiten. Wir

waren während Jahrzehnten auf den plötzlichen Herztod fixiert. Wir sollten aber auf eine Verlangsamung der Progression hinsteuern, so

Prof. Iacopo Olivetto, Florenz.

Aus dem SHaRe Registry (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) geht hervor, dass die meisten Patienten mit HCM, eine Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern oder andere Komplikationen mit der Zeit entwickeln werden. Es gilt also das Fortschreiten der Krankheit in einem frühen Stadium zu verhindern. Es gibt 2 Arten wie Herzinsuffizienz auftreten kann, die linksventrikuläre Obstruktion und die Krankheitsprogression zu Fibrose und Endstadium der Erkrankung.



Prof. Olivetto

Die Guidelines haben zum ersten Mal ein Medikament mit dem höchsten Evidenzlevel (A) zur Behandlung des obstruktiven Typs dieser Krankheit eingeführt. Es handelt sich um Mavacamten, für welches es 2 Empfehlungen gibt:

- ▶ Der kardiale Myosin ATPase Inhibitor (Mavacamten) sollte auf die maximal tolerierte Dosierung titriert, unter Überwachung der LVEF mittels Echokardiographie, zusätzlich zu Betablocker (oder, wenn dies nicht möglich ist Verapamil oder Diltiazem), zur Verbesserung der Symptome bei erwachsenen Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts in Ruhe oder mit Provokation, in Betracht gezogen werden (IIa/A).
- ▶ Der kardiale Myosin ATPase Inhibitor (Mavacamten) sollte auf die maximal tolerierte Dosierung titriert, unter Überwachung der LVEF mittels Echokardiographie, als Monotherapie bei symptomatischen erwachsenen Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts in Ruhe oder mit Provokation (nach Belastung oder unter Valsalva-Manöver), bei Intoleranz oder Kontraindikation für Betablocker, Verapamil/Diltiazem in Betracht gezogen werden (IIa/B).

Mavacamten ist das Resultat wissenschaftlicher Grundlagenforschung und Erkenntnisse über die Rolle der Myosinstadien, der Aktivierung von Myosinköpfen und Mutationen in Sarkomergenen. Diese führen zu einem hyperkontraktilen Phänotyp mit den dazugehörigen klinischen Manifestationen bis hin zur ausgeprägten Pathologie. Mavacamten (Camzyos®) ist ein reversibler, allosterischer, selektiver Inhibitor des kardialen Myosins, der die überschüssigen Myosin-Aktin-Querbrückenverbindungen reduziert. Diese führen bei der HCM zur Hyperkontraktilität und zu linksventrikulärer Hypertrophie, einem zentralen Mechanismus in der Pathogenese der HCM. Mavacamten kann die Diastole verbessern, indem es der übermässigen Verfügbarkeit von Myosinköpfen entgegenwirkt, die die Compliance und die Füllung behindern. Es beeinflusst biochemische Prozesse, die die Bildung der Querbrücken verzögern und führt zu Veränderungen in der Ca^{2+} -Sensitivität, die zu einem erhöhten diastolischen Druck führen (Kawas JBC 2017 und Awinda Br J Pharmacol 2020). Mavacamten beeinflusst ferner die strukturelle Umgestaltung (z.B. LVMI und LAVI (Hegde JACC 2021)).

Bei Patienten mit der obstruktiven Form der HCM wird durch Mavacamten eine Reduktion von objektiv messbaren Befunden wie des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt oder der NT-proBNP-Konzentration und der kardialen Troponin-Konzentration im Blut erreicht.

Klinische Übersicht über Camzyos® (Mavacamten) bei obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Camzyos® wurden in 2 randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studien bei Patienten mit symptomatischer obstruktiver HCM über eine Reihe von NYHA-Klassen untersucht. In EXPLORER-HCM wurde die Wirkung von Camzyos® auf Symptomkontrolle und Belastbarkeit untersucht. VALOR-HCM ermittelte, ob die Gabe von Camzyos® zur maximal verträglichen medikamentösen Therapie bei Patienten mit schwer symptomatischer obstruktiver HCM eine so weitgehende Besserung bewirken würde, dass sie die Kriterien der Leitlinien für eine Septumreduktionstherapie nicht mehr erfüllen.

EXPLORER-HCM

EXPLORER-HCM war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Evaluation von Camzyos® (Mavacamten, MYK-461) bei Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie mit einem LVOT-Gradienten von 50 mmHg oder mehr und Symptomen der NYHA-Klasse II-III. Sie wurden im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Camzyos® (2.5, 5, 10 oder 15 mg QD) oder Placebo zusätzlich zur maximal verträglichen medikamentösen Therapie über 30 Wochen zugeteilt. Der primäre

Endpunkt war ein Anstieg des maximalen Sauerstoffverbrauchs (VO₂peak) um 1.5ml/kg/min oder mehr und die Verringerung um mindestens eine NYHA-Klasse oder ein Anstieg des VO₂peak um 3.0 ml/kg/min oder mehr ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen des LVOT-Gradienten nach Belastung, des VO₂peak, der NYHA-Klasse, des «Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score» (KCCQ-CSS) und des «Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath Subscore» (HCMSQ-SoB) untersucht.

Camzyos® verbesserte die Symptomkontrolle (NYHA-Klasse) und die körperliche Belastbarkeit gegenüber Placebo signifikant: 37% der Patienten unter Camzyos® erreichten den primären Endpunkt unter Placebo waren es 17% (Behandlungsunterschied 19.4%, 95% KI 8.67 bis 30.13; p=0.0005). Patienten unter Camzyos® hatten eine grössere Reduktion im LVOT-Gradienten nach Belastung (-36mmHg, 95% KI -43, -28; p=0.0001) und eine grössere Zunahme im VO₂peak (+1.4ml/kg pro Min., 0.6-2.1; p=0.0006), sowie einen verbesserten Symptomscore (KCCQ-CSS +9.1, 5.5-12.7; HCMSQ-SoB -1.8, -2.4 bis -1.2; p<0.0001). Die Behandlung mit Camzyos® wurde generell gut vertragen und das Sicherheitsprofil war mit Placebo vergleichbar. Bei der langfristigen Erweiterung dieser Studie (MAVA-LTE) handelt es sich um eine laufende Fünfjahresstudie mit 231 Patienten aus der EXPLORER-HCM. Die Mehrheit (85%) der Patienten erhielt 2.5, 5 oder 10 mg, und die Patienten waren im Durchschnitt 60 Jahre alt, 39% waren Frauen. Vorläufige Daten nach einem Median von 101 Wochen (entspricht einer Exposition von 475 Patientenjahren) zeigen eine anhaltende Reduktion des LVOT-Gradienten in Ruhe von -32,8 mmHg, einen Rückgang des LVOT-Gradienten unter Valsalva, LAVI und NT-proBNP, während sich die durchschnittliche LVEF im Normbereich befand. Auch bei der NYHA-Klasse war eine deutliche Verbesserung zu verzeichnen: 76% der Patienten verbesserten sich um mindestens eine NYHA-Klasse, 10% gar um 2 NYHA Klassen.

VALOR-HCM

Valor-HCM war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie zur Evaluation von Camzyos® bei Erwachsenen mit schwerer symptomatischer obstruktiver medikamentenrefraktärer Kardiomyopathie und NYKA-Klasse III/IV oder Klasse II mit Anstrengungssynkope, welche für eine septale Reduktionstherapie in Frage kamen. Die Patienten mussten einen LVOT-Spitzengradienten ≥ 50 mmHg in Ruhe oder unter Provokation und eine LVEF $\geq 60\%$ haben. Sie mussten innerhalb der letzten 12 Monate für eine SRT überwiesen worden sein oder in einem aktiven Erwägungsprozess sein und gewillt sein sich dem Eingriff zu unterziehen.

Primärer zusammengesetzter Endpunkt war die leitliniengerechte Eignung oder der Patientenentscheid für eine septale Reduktionstherapie nach 16 Wochen medikamentöser Behandlung. Leitliniengerechte Eignung für SRT: NYHA-Klasse II mit belastungsinduzierter Synkope oder Prä-Synkope oder NYHA-Klasse III oder IV trotz maximal verträglicher medikamentöser Therapie.

Camzyos® reduzierte den Anteil der Patienten, die die Leitlinienkriterien für eine SRT erfüllten oder sich dieser nach 16 Wochen unterzogen im Vergleich zu Placebo signifikant (Behandlungsdifferenz 58.9%, 95% KI 44.0 bis 73.9; p<0.001).

Camzyos® war mit einer signifikanten Verbesserung in allen sekundären Endpunkten assoziiert. Der KCCQ-CCS wurde um 9.4 Punkte verbessert (p<0.001), NT-proBNP um 0.33ng/L gesenkt (p<0.001), kardiales Troponin wurde um 0.53ng/L gesenkt (p<0.001). NT-pro-BNP zeigte eine anhaltende Reduktion, die ähnlich war wie in EXPLORER-HCM bei Woche 30.

Camzyos® wurde gut vertragen und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Es gab zwei temporäre Therapieunterbrüche wegen LVEF <50%, aber keine permanenten Therapieabbrüche wegen LVEF $\leq 30\%$.

In der VALOR-HCM56, Langzeitfortführung der VALOR-HCM Studie mit Mavacamten, die ebenfalls am ESC 2023 vorgestellt wurde, führte die Behandlung mit Mavacamten nach 56 Wochen, respektive 40 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Eignung oder Patientenentscheidung für eine SRT, und zeigte einen Behandlungsnutzen in allen

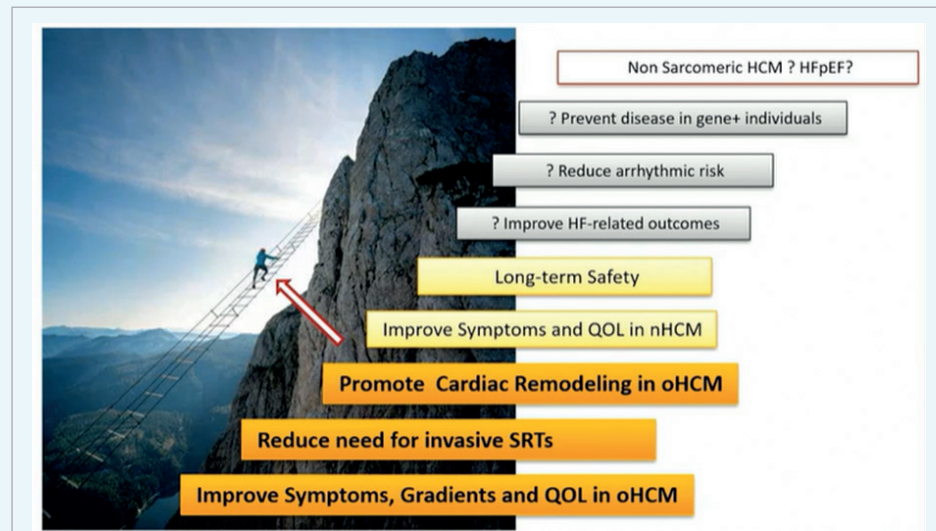


Abb. 1: Kardiale Myosininhibitoren: Ein Blick in die Zukunft

Wirksamkeitsendpunkten, wie LVOT-Gradient in Ruhe und nach Provokation, NYHA Klasse, KCCQ-CSS, Biomarker-Werte (NT-proBNP und Troponin I) und eine signifikante Verbesserung in den Echo Indizes (LV Massenindex, LA Volumen Index, E/e')

Fazit

CAMZYOS® (Mavacamten) ist der erste und einzige allosterische und reversible Inhibitor von kardialem Myosin, welcher in der Schweiz zugelassen ist und die erste Therapie, die auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der HCM abzielt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Camzyos® wurden in 2 randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinischen Phase 3 Studien evaluiert, EXPLORER-HCM und VALOR-HCM, Andauernde Langzeitstudien (MAVA-LTE 120 Wochen und VALOR-HCM 56 Wochen) deuten auf eine konsistente und anhaltende Wirksamkeit und einem guten Sicherheitsprofil bei HOcm Patienten hin.

Insgesamt zeigte Camzyos® bei Patienten mit mässigen bis starken Symptomen (NYHA-Klasse II bis III) in allen bewerteten primären und sekundären Endpunkten eine klinische Wirksamkeit.

Das Sicherheitsprofil von Camzyos® war in beiden Studien ähnlich, wobei kein Patient die Behandlung aufgrund einer LVEF <30% dauerhaft abbrach. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen von Camzyos® waren Schwindel (21.1%), Synkopen (5%), systolische Dysfunktion (5%), und Dyspnoe (12%).

Quelle: ESC Congress, Satellitensymposium von BMS, Amsterdam 26.8.2023.

Die Kurzfachinformation zu CAMZYOS(R) (Mavacamten) finden Sie auf Seite 16.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: lic. phil. Christoph Sulser

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von Bristol-Myers Squibb SA, 6312 Steinhausen

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

CV-CH-2300064 10.2023