

## *Hypertrophe Kardiomyopathie*

# Was sich hinter HFpEF-Symptomen noch verbergen kann

Kardiomyopathien führen zu Symptomen einer Herzinsuffizienz, bei denen die klassische Herzinsuffizienztherapie zu keiner wesentlichen Besserung führt. Meist werden diese Kardiomyopathien zufällig entdeckt. Im Fall einer obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie besteht jedoch eine spezifische Therapie, wie Dr. Niccolò Maurizi, Service de cardiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, berichtete.

**S**ymptome einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF) müssen nicht unbedingt nur die klassischen Ursachen haben. Sie können u.a. auch durch Kardiomyopathien wie z.B. die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) entstehen. Dabei handelt es sich um eine progressive myokardiale Erkrankung mit linksventrikulärer Hypertrophie, die nicht ausschliesslich durch abnorme Belastungsbedingungen erklärt werden kann (1). Sie ist meist erblich bedingt und bleibt bei vielen Patienten unentdeckt. Gemäss Schätzungen liegt die Prävalenz bei 1:500 (1). Mutationen, die das Sarkomer betreffen, sind die häufigste Ursache. Zwei Drittel der Patienten leiden unter einer obstruktiven Form (oHCM) (2). Echokardiografisch werden die maximale Wanddicke, die Verteilung der Hypertrophie, die systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels, die Grösse des linken Vorhofs und das Vorhandensein eines linksventrikulären Ausflusstraktobstruktionen(LVOTO)-Gradienten herangezogen. Liegt Letzterer  $\geq 50$  mmHg, und ist der Patient symptomatisch, empfehlen die Guidelines der European Society of Cardiology eine medikamentöse Therapie zur Symptomverbesserung bei Patienten mit Ruhe- oder durch Valsalva-Manöver provozierbarem LVOTO. Als Erstes sollen Betablocker bis zur maximal verträglichen Dosis auftitriert werden. Bleibt der Patient damit symptomatisch oder bestehen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen, sind Kalziumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem angezeigt. Ist das Ergebnis weiter unbefriedigend, kann Disopyramid oder Mavacamten (Camzyos<sup>®</sup>) hinzukombiniert werden. Bei Vorhofflimmern sind zudem eine Frequenz-/Rhythmuskontrolle und eine Antikoagulation angezeigt (1). Eine Septumreduktion chirurgisch oder per Alkoholablation sind weitere Optionen zur Symptomreduktion bei oHCM (1).

### **Spezifische Therapie entwickelt**

Eine spezifische Therapie stellt der kardiale Myosin-ATPase-Inhibitor Mavacamten dar, der eigens dafür entwickelt wurde und inzwischen in der Indikation oHCM zugelassen ist. Er unterbindet die übermässige Bildung von Myosin-Aktin-Querbrückenverbindungen, die die Ursache für die fortschreitende Myokardhypertrophie mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts bei der oHCM sind.

An der plazebokontrollierten Phase-III-Studie VALOR-HCM nahmen oHCM-Patienten teil, die trotz maximal verträglicher medikamentöser Therapie die Kriterien für eine Septumreduktion erfüllten. Die 112 Teilnehmer, meist mit NYHA-Symptomklasse III/IV, erhielten während 16 Wochen Mavacamten 5 mg/Tag oder Plazebo auf 15 mg/Tag titriert. Als primärer Endpunkt galt die Kombination aus dem Anteil der Patienten, die dennoch eine Septumreduktion vornehmen mussten, und dem Anteil der Patienten, die unter dieser Schwelle blieben. Nach 16 Wochen erfüllten 17,9% aus der Verum- und 76,8% aus der Plazebogruppe die Kriterien für eine Septumreduktion (3). In der anschliessenden Verlängerungsstudie erhielten die Patienten der Plazebogruppe jeweils neu Mavacamten. Nach weiteren 16 Wochen war der Anteil der Patienten, die für eine Septumreduktion qualifizierten, sowohl in der Gruppe, die von Beginn an Mavacamten erhalten hatte, als auch in der Gruppe, die erst mit Plazebo behandelt worden war, noch einmal gesunken (11 bzw. 14%) (4). Mittlerweile existieren auch 5-Jahres-Daten der MAVA-LTE-Studie (5), einer offenen Verlängerung der Zulassungsstudie EXPLORER-HCM (6). Diese untersuchte die Wirkung von Mavacamten auf die Leistungsfähigkeit, NYHA-Klasse und Lebensqualität. Die Auswertung nach 180 Wochen ergab eine anhaltende Reduktion des LVOTO-Gradienten (5). Auch bei der NYHA-Klasse konnten sich viele Patienten steigern: In Woche 180 hatten sich 67,4% um eine NYHA-Klasse und 10,5% um zwei NYHA-Klassen gegenüber dem Ausgangswert verbessert. Damit wiesen 66,3% in Woche 180 die NYHA-Klasse I auf. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf, bei keinem Teilnehmer kam es zu einer dauerhaften Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion  $< 50\%$  (5). Zu beachten sind aber Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Mavacamten aufgetreten sind: 14,3% entwickelten ein Vorhofflimmern, 15,6% eine Hypertonie (5). Dessen müsse man sich bewusst sein, diese gut überwachen und bei Auftreten entsprechend behandeln, so Dr. Maurizi abschliessend. □

**Valérie Herzog**

Quelle: «Myosin inhibitors in HCM: from evidence to clinical experience». Wintermeeting Heart Failure, 9.–11.1.2025, Les Diablerets

## Referenzen:

1. Arbelo E et al.: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44(37): 3503-3626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194
2. Semsarian C et al.: New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(12):1249-1254. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019
3. Desai M et al.: Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(2):95-108. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.048
4. Desai M et al.: Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation.* 2023;147(1):850-863. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534
5. Garcia-Pavia P et al.: Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2024;45(47):5071-5083. doi:10.1093/eurheartj/ehae579
6. Olivotto I et al.: Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):758. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31872-9]. *Lancet.* 2020;396(10253):759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X