

CASE REPORTS

© Mohammad Xte - stock.adobe.com

Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie –

Was können Patienten von
Mavacamten (CAMZYOS[®]) erwarten?

EDITORIAL

Der Beginn einer neuen Ära in der Behandlung der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie



PD Dr. med. **Simon Stämpfli**
Leitender Arzt Kardiologie
Herzzentrum, Luzerner Kantonsspital

Bei der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) führt eine Hyperkontraktilität des verdickten Myokards zur LVOT-Obstruktion. Diese verursacht erhebliche Symptome und beeinflusst die Prognose sowohl bei spontan bestehendem Gradienten als auch bei notwendiger Provokation mittels Valsalva-Manöver oder dynamischer Stressechokardiographie.

Die bisherige medikamentöse Therapie mit Beta-blockern oder Kalziumantagonisten ist oft nicht ausreichend, weshalb häufig eine Septumreduktionstherapie (septale Alkoholablation oder chirurgische Myektomie) in Betracht gezogen wird. Diese Eingriffe können zwar die mechanische Obstruktion behandeln, jedoch nicht die ursächliche Hyperkontraktilität und sind (aufgrund geringer Fallzahlen) mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden.¹

Das kürzlich in der Schweiz zugelassene Mavacamten (CAMZYOS®) wirkt als reversibler kardialer Myosin-Inhibitor direkt auf die Hyperkontraktilität. Die Behandlung mit Mavacamten führt zu einer signifikanten Reduktion des LVOT-Gradienten und einer deutlichen Abnahme der Symptome der HOCM-Patienten.²

Eine Studie zeigte, dass nach einer 16-wöchigen Behandlung 82% der Patientinnen und Patienten, die sich ursprünglich für eine Septumreduktion qualifizierten, diese nicht mehr benötigten.³ Erste Langzeit- und Real-World-Daten bestätigen einen anhaltend positiven Effekt.⁴⁻⁶

Die europäischen Leitlinien empfehlen daher, eine Behandlung mit Mavacamten nach Betablockern oder Kalziumantagonisten und vor einer Septumreduktion zu erwägen (Empfehlung IIa).⁷ In der Schweiz kann Mavacamten nach erfolgter Kostengutsprache von Kardiologinnen und Kardiologen verschrieben werden für Patienten mit symptomatischer (NYHA II-III) obstruktiver (LVOT-Spitzendruckgradient von ≥ 50 mmHg; spontan oder provoziert) hypertropher Kardiomyopathie mit einer linksventrikulären Auswurffraktion $\geq 55\%$, bei denen die Therapie mit Betablocker oder Kalziumantagonist unzureichend wirkt oder nicht vertragen wird.⁸

Mavacamten hat die Behandlung der HOCM grundlegend verändert und eine neue Ära eingeläutet. Es gilt nun, Erfahrungen zu sammeln und die langfristigen Effekte wissenschaftlich weiter zu untersuchen.

ÉDITORIAL

Le début d'une nouvelle ère dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Dans la hypertrophique obstructive (CMHO) l'hypercontractilité du myocarde épaissi entraîne une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG). Celle-ci entraîne des symptômes importants et influence le pronostic aussi bien en cas de gradient spontané qu'en cas de provocation nécessaire par manœuvre de Valsalva ou échocardiographie de stress dynamique.

Le traitement médicamenteux actuel par bêta-bloquants ou antagonistes calciques est généralement insuffisant, c'est pourquoi une réduction septale (alcoolisation septale ou myectomie chirurgicale) est souvent envisagée. Ces interventions peuvent traiter l'obstruction mécanique, mais pas l'hypercontractilité causale, et sont associées à une morbidité ainsi qu'à une mortalité significatives (en raison du faible nombre de cas).¹

Le mavacamten (CAMZYOS®), récemment autorisé en Suisse, agit directement sur l'hypercontractilité en tant qu'inhibiteur réversible de la myosine cardiaque. Le traitement par mavacamten entraîne une réduction significative du gradient de la CCVG et des symptômes des patients atteints de CMHO.² Une étude a montré

que 82% des patients se qualifiant initialement pour une réduction septale n'en avaient plus besoin après 16 semaines de traitement.³ Les premières données à long terme et du monde réel confirment un effet positif durable.⁴⁻⁶

Les directives européennes recommandent donc d'envisager un traitement par mavacamten après des bêta-bloquants ou des antagonistes calciques et avant une réduction septale (recommandation IIa).⁷ En Suisse, le mavacamten peut être prescrit par les cardiologues, après obtention d'une garantie de prise en charge des coûts, aux patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (NYHA II-III; gradient de pression maximale de la CCVG ≥ 50 mmHg; spontané ou provoqué) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 55\%$ et chez lesquels le traitement par bêta-bloquant ou antagoniste calcique a une efficacité insuffisante ou n'est pas toléré.⁸

Le mavacamten a radicalement changé le traitement de la CMHO et a permis le début d'une nouvelle ère. Il s'agit maintenant de recueillir les expériences et de poursuivre l'étude scientifique des effets à long terme.

Littérature

1. Sawan MA et al.: A systematic review of present and future pharmacological therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2024; 47: e24207
2. Olivetto I et al.: Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 396: 759-69
3. Desai MY et al.: Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80: 95-108
4. Rader F et al.: Mavacamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results from the MAVA-LTE study, EXPLORER-LTE cohort. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 164-177
5. Desai MY et al.: Mavacamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction: week 56 results from the VALOR-HCM randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 968-77
6. Desai MY et al.: Real-world experience with mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Observations from a tertiary care center. *Prog Cardiovasc Dis* 2024; S0033-0620(24)00022-7. Epub ahead of print.
7. Arbelo E et al.: ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503-3626
8. Schweizerische Fachinformation CAMZYOS®. Stand Dezember 2023. www.swissmedinfo.ch

IMPRESSUM: Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Strasse 6-8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chlap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Dr. med. Sabina Ludin. Redaktion: Regina Scharf, MPH. Projektleitung: Hajnalka Jan. Grafik: Werner Ressi. Druck: flyeralarm AG, 8004 Zürich. Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. **Publireportage. Im Auftrag von Bristol-Myers Squibb SA. 3500-CH-2400033 08.2024**

FALLBERICHT 1

Auf den ersten Blick jung, sportlich aktiv und vermeintlich gesund

Dr. med. **Judith Schwaiger**FMH Allgemeine Innere Medizin und Kardiologie
Praxis Cardiopark, Zürich

Anamnese und Diagnose

Die kardiologische Vorstellung des 36-jährigen, sportlich aktiven und bis dato gesunden Patienten erfolgte aufgrund von Palpitationen und thorakalem Druckgefühl im Rahmen von körperlicher Aktivität im Fitnessstudio. In der persönlichen Vorgeschichte liessen sich keine relevanten Erkrankungen erheben, ebenso war die Familienanamnese unauffällig für Herzerkrankungen oder plötzlichen Herztod. Der Patient fühlte sich durch die Symptomatik (NYHA II) im Alltag nicht stark beeinträchtigt, war jedoch besorgt.

Echokardiographisch zeigte sich eine linksventrikuläre Hypertrophie mit einer maximalen Wanddicke von 16mm inferoseptal midventrikulär. Die linksventrikuläre Funktion war mit einer LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) von 72% hochnormal. Aufgrund von SAM («septal anterior movement») des elongierten anterioren Mitralsegels und der septalen Hypertrophie konnte unter Valsalva eine Obstruktion von 48mmHg im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) provoziert werden. Der linke Vorhof war mit einem LAVI (linksatrialer Volumenindex) von 44ml/m² bereits mittelschwer dilatiert. Das NT-pro-BNP war mit

514ng/l erhöht. In der Ergometrie leistete der Patient ausgezeichnete 261 Watt (132% des Solls), auffallend war ein fehlender adäquater Blutdruckanstieg unter Belastung; der Patient berichtete vor allem in der Erholungsphase über thorakales Druckgefühl. Aufgrund des nachgewiesenen LVOT-Spitzendruckgradienten <50mmHg des Verdachts auf eine höhergradige LVOT-Obstruktion als Ursache der Symptomatik, des Remodelings mit Dilatation des linken Vorhofs und fehlendem adäquatem Blutdruckanstieg unter Belastung, wurde Guidelinekonform eine Stresskardiographie durchgeführt (IB).¹

In der physikalischen Stressechokardiographie mit Fahrradergometer liess sich unter Belastung eine Zunahme der LVOT-Obstruktion mit einhergehender Aggravation der Mitralinsuffizienz erheben. Der maximale systolische Spitzendruckgradient lag bei 115mmHg bei 175 Watt. Vor allem aber in der Erholungsphase wurde aufgrund der peripheren Vasodilatation eine schwere LVOT-Obstruktion mit einem systolischen Spitzendruckgradienten von 150mmHg dokumentiert, zeitgleich gab der Patient das für ihn typische thorakale Druckgefühl an.

«Ich hätte nicht gedacht,
dass es mir so viel besser
gehen würde»

Zitat des Patienten 8 Wochen nach Therapiebeginn

	Zu Beginn	Nach 4 Wochen	Nach 8 Wochen
NYHA	II	II	I
LVOT-Obstruktion (mmHg)	150	30	19
LVEF (%)	72	65	66

TAB 1: Veränderung der NYHA-Klasse, der LVOT-Obstruktion und der LVEF unter der Behandlung mit CAMZYOS®.

In der Zusammenschau aller Befunde konnte die Verdachtsdiagnose einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) gestellt werden. Eine genetische Abklärung konnte keine HOCM-assoziierte Mutation beweisen, was jedoch eine hypertrophe Kardiomyopathie nicht ausschließt. Das Kardio-MRT zeigte erfreulicherweise nur eine flau Fibrose im Bereich der Hypertrophie. Bis dato fielen nur kurze, nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien bis maximal 8 Schläge in Langzeit-EKG auf.

Nichtsdestotrotz wurde vor allem auch aufgrund der schweren LVOT-Obstruktion ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod errechnet (Risiko für einen plötzlichen Herztod innerhalb der nächsten 5 Jahre 9,2%) – ein ICD (implantierbarer Cardioverter Defibrillator) sollte erwogen werden (IIaB).¹

Therapie und Behandlungsverlauf

Zur Behandlung der symptomatischen LVOT-Obstruktion trotz Therapie mit Bisoprolol 5 mg wurde eine Therapie mit Mavacamten 5 mg 1x täglich (o.d.) eingeleitet. Bereits 4 Wochen nach Beginn der Therapie mit Mavacamten war der maximale gemessene systolische Druckgradient im LVOT 30 mmHg, die linksventrikuläre Funktion mit 65% weiterhin normal. Das NT-pro-BNP normalisierte sich 4 Wochen nach Therapiebeginn.

8 Wochen nach Start Mavacamten (CAMZYOS®) 5 mg wurde nach 40 (!) Kniebeugen nur mehr ein maximaler Gradient von 19 mmHg bei weiterhin stabiler LVEF erhoben, weshalb eine Dosisreduktion auf 2,5 mg Mavacamten 1x täglich (o.d.) erfolgte. Der Patient berichtete über eine Besserung der Beschwerden unter körperlicher Belastung und er war erstaunt, wie fit er sich unter der Therapie fühlte. Patientenzitat: «Ich hätte nicht gedacht, dass es mir so viel besser gehen würde».

Aufgrund der Normalisierung der schweren LVOT-Obstruktion reduzierte sich auch das errechnete Risiko für einen plötzlichen Herztod auf 4%.

1. Arbelo E et al.: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44: 3503-3626

FAZIT

Bei diesem jungen, sportlichen Patienten mit symptomatischer hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie konnte unter Mavacamten 5 mg eine deutliche Reduktion der LVOT-Obstruktion mit einhergehender Besserung der Symptomatik bei gleichzeitig stabiler LVEF erreicht werden.

RAPPORT DE CAS 2

Amélioration rapide d'une CMHO sévère sous Mavacamten



Dr méd. **Stéphane Bosquet**
FMH cardiologie
Yverdon

Anamnèse et diagnostic

Il s'agit d'une patiente de 72 ans souffrant d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) découverte en 2015. L'IRM cardiaque d'août 2021 ne révélait aucune atteinte coronarienne, mais déjà une petite cicatrice d'infarctus limité de la paroi postéro-septale à l'étage apical et elle a été mise sous ASS Cardio® 100mg/j. L'épaisseur pariétale atteignait 23-24mm au niveau du septum basal, et 17mm pour les autres parois. Il n'y avait aucune autre prise de gadolinium en faveur de foyers de fibrose.

Pour la CMHO, elle était sous disopyramide 3x 150mg/j et bisoprolol 10mg/j depuis plusieurs années. Elle prenait également candésartan/hydrochlorothiazide 32/25mg pour une hypertension artérielle, atorvastatine 10mg pour une hyperlipidémie, metformine 500mg pour un diabète, et du lévothyroxine 100µg pour une hypothyroïdie.

Une maladie de Fabry a été formellement exclue par un dosage de l'activité de l'enzyme α -galactosidase A, revenu négatif.

Fin 2022, après une syncope d'origine indéterminée, elle a reçu un défibrillateur monomercél. En octobre 2023 il y a eu deux épisodes de tachycardie ventriculaire spontanément résolutifs, non ressentis.

Cliniquement, au cours de ces 8 dernières années la patiente est devenue de plus en plus dyspnéique, avec un stade NYHA III à l'été 2023.

L'échocardiographie de 2021 objectivait une vitesse dans la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) au repos à 2,2m/sec (gradient: 20mmHg), augmentant à 4,0m/sec au Valsalva (gradient: 64mmHg).

L'échocardiographie d'octobre 2023 montrait une forte obstruction, avec une vitesse atteignant 4,4m/sec, soit un gradient de 78mmHg au repos, et augmentant jusqu'à 5,2m/sec, soit 108mmHg au Valsalva.

Une intervention d'alcoolisation septale pour lever l'obstruction était envisagée à l'automne 2023, mais finalement repoussée avec l'arrivée prévue sur le marché du mavacamten (CAMZYOS®). Une demande de remboursement du mavacamten a été faite auprès de l'assurance-maladie le 1^{er} décembre 2023.

«Sous traitement au mavacamten, cette patiente souffrant d'une CMHO sévère de longue date a vu sa qualité de vie s'améliorer de manière impressionnante et la classe NYHA passer de III à I en l'espace de deux mois.»

	Avant le début du traitement	Après 4 semaines	Après 8 semaines
Classe NYHA	III	II-III	I
Gradient CCVG provoqué (mmHg)	108	67	14-15
FEVG (%)	65	62	66

TAB 1: Changement de la classe NYHA, du gradient CCVG et de la FEVG sous traitement par CAMZYOS®

Traitement et évolution

Après acceptation par la caisse-maladie, le traitement par mavacamten (CAMZYOS®) 5 mg/j PO a été débuté le 19 janvier 2024, et la patiente a ressenti une amélioration clinique avec diminution de sa dyspnée après déjà une semaine de traitement, en association avec le disopyramide et le bisoprolol*.

L'examen échocardiographique du 15 mars, après 4 semaines de traitement, montrait une baisse importante de la vitesse dans la chambre de chasse au repos à 2,8m/sec (gradient: 32mmHg) et au Valsalva à 4,1 m/sec (gradient: 67 mmHg).

L'échocardiographie du 10 avril, après 8 semaines de traitement, montrait une baisse de la vitesse au repos à 1,3m/sec (gradient: 7-8mmHg), et au Valsalva à 1,9m/sec (14-15mmHg).

Lors du contrôle après deux mois de traitement la dyspnée est passée d'un stade NYHA III à un stade NYHA I, et ceci malgré un BMI de 42kg/m² (obésité morbide). La qualité de vie de la patiente a notablement augmenté dans toutes les activités de la vie quo-

tidienne, avec un traitement médicamenteux très bien toléré et sans aucun effet indésirable jusqu'ici. Le disopyramide est progressivement diminué pour être stoppé à l'horizon de fin juin 2024, et le bisoprolol est conservé pour l'instant.

CONCLUSION

En conclusion, la prescription du mavacamten chez les patients avec CMHO symptomatiques malgré un traitement classique apporte une amélioration clinique et échocardiographique notable. Ceci permet aussi d'éviter de recourir à des interventions de réduction septale (chirurgicale ou par alcoolisation septale).

*Disopyramide et le bisoprolol: La sécurité de l'utilisation concomitante du mavacamten avec le disopyramide n'a pas encore été établie. Il convient donc de surveiller étroitement les patients traités par ces médicaments concomitants.

RAPPORT DE CAS 3

CMHO avec une composante hypertensive



Dr méd. **Niccolò Maurizi**
CHUV, Lausanne

Anamnèse et diagnostic

Il s'agit d'un patient de 55 ans connu pour une hypertension artérielle depuis plus de 30 ans, actuellement contrôlée sous un traitement d'olmésartan 40mg/j et métoprolol 200mg/j. Dans ce contexte, les investigations effectuées ont mis en évidence une hypertrophie ventriculaire gauche importante, confirmée par IRM avec une épaisseur pariétale maximale de 25mm dans le septum.

Sur le plan symptomatique, le patient se dit essoufflé après 2 étages d'escaliers, mais il ne se plaint pas de douleur thoracique. Il décrit des palpitations mais pas de perte de connaissance. Il ne mentionne seulement des vertiges avec une sensation de lipothymie lorsqu'il porte des poids lourds ou après avoir monté 2 étages à pied (classe NYHA II). Il indique que des symptômes à l'effort sont plus marqués après avoir bu de l'alcool. Il ressent également les mêmes symptômes après un repas copieux.

Au status, le patient est en bon état général, il pèse 92kg pour 176cm, (BMI de 28,7kg/m²). À l'auscultation cardiaque, B1 et B2 sont bien audibles, présence d'un souffle systolique éjectionnel râpeux 3/6 au mésocarde et foyer aortique augmentant légèrement à la manœuvre de Valsalva.

Le tracé ECG est en rythme sinusal régulier à 95/min avec un axe du QRS de 40°. Le PR est normal à 125ms. Le QRS est à la limite supérieure de la norme à 110ms, de morphologie bloc de branche gauche incomplet. Anomalie diffuse de la phase de repolarisation avec

sous-décalage et inversion d'onde T dans les dérives I, aVL, V5 et V6.

Au plan échocardiographie, je trouve un ventricule gauche non dilaté avec une hypertrophie septale asymétrique. L'épaisseur maximale est de 25mm dans le segment inféro-septal moyen contre 10mm dans la paroi postéro-basale. La fraction d'éjection est à 75% avec une réduction de la contraction longitudinale («strain» de -16,4%). Le pattern de réduction du «strain» ne montre pas d'épargne apicale. On note des signes d'élévation des pressions de remplissage et une dilatation sévère de l'oreillette gauche. Les cavités droites sont de taille et de fonction normale. La valve aortique est tricuspide, s'ouvre normalement et présente une fermeture précoce en mésosystole dans le contexte d'une obstruction sous-aortique sévère. Il existe un SAM de la valve mitrale obstructif au repos avec un gradient sous-aortique maximal de 81 mmHg augmentant peu à 115 mmHg au Valsalva.

Une IRM cardiaque a pu mettre en évidence un rehaussement tardif au niveau du septum hypertrophié, d'allure «patchy» et correspondant au 9% de la masse myocardique totale. Il n'y a pas d'augmentation du volume extracellulaire dans les zones moins hypertrophiées et les valeurs de T1 et T2 sont dans la norme.

Nous complétons le bilan par une ergospirométrie qui montre une capacité fonctionnelle au 58% du prédit, ainsi qu'un VO₂ de pic à 18,6ml/kg/min et un seuil anaérobie à 32% de la VO₂ max prédit. Nous retrouvons une adaptation tensionnelle hypertensive

«Après un mois sous traitement par CAMZYOS® le patient a remarqué une amélioration de la capacité fonctionnelle et la disparition de la dyspnée et des vertiges.»

	Avant le début du traitement	Après 4 semaines	Après 8 semaines
Class NYHA	II	II	I
Gradient CCGV max (mmHg)	115	25	29
FEVG (%)	75	68	65

TAB 3: Changement de la classe NYHA, du gradient CCGV et de la FEVG sous traitement par CAMZYOS®

à l'effort mais pas d'arythmie. Le bilan biologique montre un NT-proBNP à 4433ng/l, stablement augmenté ainsi qu'un TnT à 24ng/l.

Traitement et évolution

Notre patient présente les caractéristiques d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) sévère sous traitement maximale par bêta-bloquant; à cela s'ajoute probablement une composante hypertensive dans le contexte d'une hypertension de longue date. Le patient est actuellement symptomatique en classe NYHA II et note une aggravation des symptômes après la consommation d'alcool ou après un repas copieux; une caractéristique assez typique de l'obstruction sous-aortique. Sur le plan général, je lui ai rappelé l'importance d'une hydratation suffisante car tout état de déshydratation peut favoriser l'obstruction. Par ailleurs, il est sous un traitement antihypertenseur comportant un vaso-dilatateur périphérique; ces médicaments aident au contrôle de la tension artérielle mais favorisent l'obstruction.

Malgré un traitement inotrope négatif maximal, le patient présente une obstruction à la CCGV sévère, raison pour laquelle nous prescrivons le Mavacamten (CAMZYOS®) à dose de 5mg/j, la garantie de remboursement ayant été préalablement obtenue de la part de son assurance maladie (Class IIa A, ESC Guidelines on Cardiomyopathies).

L'évolution sur le plan cardiaque a été très favorable. L'amélioration sur le plan du gradient a été importante et immédiate après le premier mois du traitement et resté stable sans aucun changement de dose nécessaire. L'évolution sur le plan clinique a été aussi favorable, mais les vrais bénéfices, en termes de capacité fonctionnelle, disparition de la dyspnée et des vertiges ont été plus important à partir du deuxième mois. Tolérance sur le plan cardiaque; la fraction d'éjection est restée stable entre 68 et 67%, bien supérieure à 55%.

CONCLUSION

Ce patient, présentant une CMH obstructif avec une symptomatologie importante assez typique d'une obstruction sous-aortique sévère malgré un traitement inotrope négatif maximale, a bénéficié d'un traitement par CAMZYOS®. L'évolution sur le plan cardiaque a été très favorable après 8 semaines de traitement. L'amélioration du gradient a été importante après le premier mois du traitement et resté stable sans aucun changement de dose nécessaire. Sur le plan clinique le patient a remarqué une amélioration de la capacité fonctionnelle, la disparition de la dyspnée et des vertiges. La tolérance sur le plan cardiaque a été bonne, avec une fraction d'éjection stable entre 68 et 67%.

FALLBERICHT 4

Zunehmende Leistungsintoleranz bei bekannter hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM)



Dr. med. **Jan Signorell**
FMH Innere Medizin und Kardiologie
Herzzentrum Chur

Anamnese und Diagnose

Eine 58-jährige Patientin mit vorbekannter, erstmals 2019 beschriebener hypertropher und damals nicht obstruktiver Kardiomyopathie wurde wegen zunehmender Leistungsintoleranz zur frühzeitigen Verlaufskontrolle zugewiesen. Konkret beklagte sie neu ein belastungsinduziertes thorakales Stechen, ein Gefühl von schweren Beinen und begleitenden Kopfschmerzen bei körperlicher Anstrengung sowie intermittierende Palpitationen in Form einer inadäquat erhöhten Herzfrequenz. Die Beschwerden seien innerhalb weniger Wochen bis Monate aufgetreten. Die letzte Verlaufskontrolle erfolgte 2022, mit damals gegenüber 2019 unverändert fehlendem Nachweis einer relevanten Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) bei absolut asymptomatischer Patientin.

Die Echokardiographie offenbarte die bereits vorbekannte schwere konzentrische linksventrikuläre (LV) Hypertrophie mit guter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF). Allerdings zeigte sich im Vergleich zur letzten Kontrolle vor 2 Jahren zwischenzeitlich eine massive Erhöhung des Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt mit Nachweis einer

schwergradigen dynamischen LVOT-Obstruktion. Weiterhin zeigte sich neu auch ein relevantes «systolic anterior movement» (SAM) des anterioren Mitralsegels mit zusätzlich mittelschwerer Mitralinsuffizienz, welche zuvor nicht vorhanden war.

In der zusätzlich durchgeführten kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) konnten die asymmetrische septal-betonte LV-Hypertrophie sowie das SAM des vorderen Mitralsegels bestätigt werden. Es fanden sich wie bereits in den Voruntersuchungen keine konkreten Hinweise für eine systemische Speichererkrankung. Die Herzkatheter-Untersuchung bestätigte schliesslich die dynamische LVOT-Obstruktion. Eine koronare Herzerkrankung konnte ausgeschlossen werden. Als Ursache für die geschilderten Palpitationen zeigten sich im Holter-EKG einzig inadäquat erhöhte Sinusfrequenzen, jedoch keine relevanten Arrhythmien. Eine arterielle Hypertonie lag nicht vor.

Es wurde eine maximale Betablockade mit 2x5 mg Bisoprolol/Tag eingeleitet. Unter dieser Massnahme zeigten sich die Palpitationen vollständig regredient, das Anstrengungssyndrom und insbesondere die belastungsinduzierten Kopfschmerzen persistierten je-

«Dank der Therapie mit
Camzyos fühle ich mich deutlich
fitter als zuvor!»

Zitat der Patientin ca. 8 Wochen
nach Therapiebeginn

	Vor Therapiebeginn	Nach 4 Wochen	Nach 8 Wochen
NYHA-Klasse	II	I	I
Ruhe-Gradient (mmHg)	99/40	7,5/4,0	8,0/4,5
Valsalva-Gradient (mmHg)	157/81	11,6/6,3	9,2/5,3
LV-EF (%)	78	72	76

TAB 1: · Veränderung der NYHA-Klasse, der LVOT-Obstruktion und der LVEF unter der Behandlung mit CAMZYOS®

doch. Die Verlaufsechokardiographie nach 8 Monaten zeigte einen unverändert schwer erhöhten Ruhe-Gradienten und einen leicht gebesserten, jedoch immer noch schwergradig erhöhten Valsalva-Gradienten. Die systolische LVEF betrug 78%.

Die bestehende medikamentöse Therapie wurde deshalb (nach vorheriger Kostengutsprache) durch 5mg Mavacamten/Tag ergänzt. Subjektiv hat die Patientin unter dieser Therapie bereits in den ersten 4 Wochen eine deutliche Besserung der Leistungsfähigkeit bemerkt. Der belastungsinduzierte thorakale Druck sowie die Kopfschmerzen und das initiale Schweregefühl in den Beinen während körperlicher Anstrengungen hatten sich signifikant gebessert. Die erste obligate Verlaufskontrolle nach 4-wöchiger Therapie mit Mavacamten zeigte bereits eine markante Reduktion sowohl des Ruhe-Gradienten, als auch des Valsalva-Gradienten. Das LVOT-Flussignal hatte sich vollständig normalisiert (keine dynamische LVOT-Obstruktion mehr nachweisbar) und das vormals beschriebene SAM des vorderen Mitralsegels sowie die Mitralsuffizienz selbst konnten ebenfalls nicht mehr objektiviert werden.

Die Mavacamten-Dosis wurde daraufhin im Einklang mit dem Titrationsschema auf 2,5mg/Tag angepasst. Die Verlaufskontrolle nach 8 Wochen zeigte unverändert eine vollständige Normalisierung des LVOT-Gradienten bei guter LV-Funktion. Subjektiv berichtete die Patientin nach wie vor über eine wesentliche Besserung der Leistungstoleranz im Alltag. Die zuvor beklagten Symptome hätten in der Zwischenzeit vollständig sistiert.

FAZIT

Der aktuelle Patientenfall illustriert eindrücklich eine vollständige Normalisierung einer vormals schwergradigen LVOT-Obstruktion bei HOCM und damit einhergehend auch eine signifikante Symptomlinderung und Lebensqualitätsverbesserung unter neu eingeleiteter Therapie mit Mavacamten.

FALLBERICHT 5

Mit einer höheren Dosis zum Ziel



Dr. med. **Helena Hammer**
FMH Allgemeine Innere Medizin und Kardiologie
Herzpraxis Stadelhofen, Zürich
HerzGefässZentrum Im Park, Zürich

Anamnese und Diagnose

Ein 54-jähriger Patient präsentierte sich erstmalig 2017 in der kardiologischen Sprechstunde mit bereits einige Jahre zuvor gestellter Diagnose einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (im Ausland). Er berichtete über eine zunehmende Leistungsintoleranz, obschon sportliche Aktivitäten wie Radtouren und Joggen immer noch möglich waren. 2014 wurde invasiv eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen. Bis auf eine (behandelte) peptische Stenose des distalen Ösophagus bestanden keine wesentlichen Nebendiagnosen. Die Familienanamnese war negativ. Eine genetische Untersuchung ergab keine krankheitsverursachende Mutation.

In der Echokardiographie zeigte sich eine milde asymmetrische Septumhypertrophie von max. 15mm Wanddicke, eine hochnormale systolische Funktion des linken Ventrikels und eine deutliche Elongation des anterioren Mitralklappensegels von 33mm. Es lag bereits in Ruhe eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) mit Gradienten von max. 50mmHg vor, die unter Provokationsmanövern auf >100mmHg anstiegen. Die in Ruhe leichte Mitralinsuffizienz nahm nach Provokation auf mittelschwer bis

schwer zu. Der linke Vorhof war mittelschwer dilatiert. Hinweise für erhöhte Füllungsdrücke ergaben sich nicht. Im Herz-MRI liess sich keine Fibrose nachweisen. Rhythmusstörungen wurden nie verzeichnet. In der Ergometrie leistete der Patient repetitiv deutlich supramaximal (ca. 150% vom Soll), ohne Blutdruckabfall.

Therapie und Krankheitsverlauf

Bei Diagnosestellung erfolgte ein Therapieversuch mit einem Betablocker, was seitens des Patienten nicht toleriert wurde (vorbestehende Sinusbradykardie). Unter Diltiazem 120mg tgl. kam es nicht zu einer relevanten Verbesserung der Leistungsintoleranz respektive der LVOT-Obstruktion. Der Patient drängte auf invasive Therapiemassnahmen, wobei aufgrund der besonderen Anatomie (schmales Septum, langes Mitralsegel), als beste therapeutische Option eine «shallow» Myectomy mit Alfieri-Stitch (Vernähen der beiden Mitralsegel) zur Beseitigung des SAM (systolic anterior motion)- Phänomens diskutiert wurde. Schlussendlich wurde mit der Indikationsstellung sehr zurückhaltend umgegangen, angesichts der formal exzellenten Leistungskapazität und dem notwendigen Kombinationseingriff.

«Ich habe nicht mehr daran geglaubt, dass es mir mit lediglich einer zusätzlichen Tablette am Tag und ganz ohne eine Herzoperation so viel besser gehen würde»

	Zu Beginn	Nach 4 Wochen	Nach 8 Wochen	Nach 12 Wochen	Nach 16 Wochen (4 Wochen unter 10 mg)
NYHA	II	I	I	I	I
LVOT-Obstruktion (mmHg)	50/140	70/>140	12/50	30/60	10/12
LVEF (%)	61	61	57	61	57

In den seriellen Follow-up-Untersuchungen über mehrere Jahre zeigte sich die Septumdicke langsam progredient auf 18mm; eine LVOT-Obstruktion war in verschiedenen Ausprägungen stets reproduzierbar. Der Leidensdruck des Patienten nahm zu, sodass schliesslich vorbereitende Massnahmen für den chirurgischen Eingriff aufgenommen wurden.

Zwischenzeitlich und nach ausführlichen Besprechungen mit dem Patienten wurde ein medikamentöser Therapieversuch mit Mavacamten (CAMZYOS®) 5mg gestartet. Vor Therapiebeginn lagen die LVOT-Gradienten bei 50mmHg respektive 140mmHg unter Valsalva. 4 Wochen nach Therapiebeginn berichtete der Patient von einer deutlichen Zustandsverbesserung; schnelleres Joggen war nun wieder möglich. Zu unerwünschten Nebenwirkungen ist es nicht gekommen. Überraschenderweise zeigte sich echokardiographisch jedoch keine wesentliche Befundänderung; die LVOT-Obstruktion war weiterhin schwer (in Ruhe sogar bis 70mmHg, unter Valsalva > 140mmHg), dies bei unverändert guter linksventrikulärer Pumpfunktion. Erst nach Steigerung der Mavacamten Dosis auf 10mg/Tag nach 12 Wochen konnte eine Reduktion bzw. gänzliche Erholung der LVOT-Obstruktion mit

Gradienten von <30mmHg dokumentiert werden (in Ruhe und nach Provokation). Die LVEF lag weiterhin im Normbereich (>55%). Die Symptomatik des Patienten zeigte sich stabil deutlich gebessert, sodass die Myektomie seitens des Patienten abgesagt wurde.

FAZIT

Das Etablieren von neuen therapeutischen Massnahmen braucht eine gute Aufklärung des Patienten und z. T. auch Überzeugungsarbeit. In diesem Fall konnte ein invasiver / herzchirurgischer Eingriff mit dem entsprechenden Eingriffs- und Langzeitrisiko (zumindest bis dato) vermieden werden. Der subjektive Verlauf war nicht zu jedem Zeitpunkt deckungsgleich mit den erhobenen Befunden, wobei es aktuell sowohl zur deutlichen Verbesserung der Symptome als auch zu einer kompletten Resolution der LVOT-Obstruktion gekommen ist.

FALLBERICHT 6

Persistierende Symptome nach Alkoholseptumablation – Wie weiter?

Dr. med. **Ruedi Frank**

FMH Allgemeine Innere Medizin und Kardiologie
Kardiologische Praxis Kirchfeld, Bern

Anamnese und Diagnose

Bei dieser 67-jährigen Patientin wurde bereits im Jahr 2019 eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie mit LVOT-Obstruktion mit einem mittleren Gradienten von 25 mmHg in Ruhe und 54 mmHg unter Valsalva-Manöver nachgewiesen und eine Betablocker-Therapie eingeleitet. Ein Kardio-MRT (Magnetresonanztomographie) im Januar 2021 zeigt eine Septumdicke subvalvulär von 35 mm mit diffuser Fibrose. Neben einer arteriellen Hypertonie, Adipositas, Hyper-/Dyslipidämie (AGLA-Score ca. 3%) und einer behandelten Hyperurikämie lagen keine nennenswerten medizinischen Probleme vor. Treppensteigen von maximal 3 Etagen und Gehen in der Ebene bis zu 30 Minuten waren noch möglich. Gelegentlich musste sie nachts wegen Atemnot das Kopfteil leicht erhöhen.

Die Haushaltsarbeiten und das 50%ige Arbeitspensum bereiteten zunehmend Mühe.

Therapie und Behandlungsverlauf

Im April 2021 erfolgte eine interventionelle Alkoholseptumablation (TASH) des 1. Septalastes mit einem Rückgang des mittleren Gradienten unter Valsalva-Manöver auf 35 mmHg. Subjektiv litt die Patientin trotz maximaler Betablocker-Therapie und optimaler Blutdruckeinstellung weiterhin an einer Dyspnoe NYHA II – III. Leider war ein erneuter Ablationsversuch des 2. Septalastes im April 2022 aus anatomischen Gründen nicht zielführend.

Bei persistierenden Symptomen NYHA II–III und einem mittleren Gradienten von 44 mmHg unter Valsalva-Manöver wurde dann nach vorliegender

«Mit dieser Therapie kann ich wieder freier atmen, längere Spaziergänge unternehmen und fühle mich wieder fitter und unternehmungslustiger. Bin wieder belastbarer»

	Zu Beginn	Nach 4 Wochen	Nach 8 Wochen
NYHA	II – III	I	I
Mittlerer LVOT-Gradient in Ruhe und unter Belastung (mmHg)	20/44	11/15	10/14
LVEF (%)	80	65	61

TAB 1: Veränderung der NYHA-Klasse, des LVOT-Gradienten und der LVEF unter der Behandlung mit CAMZYOS®

Kostengutsprache im Oktober 2023 mit 5 mg/Tag Mavacamten (CAMZYOS®) gestartet. 3 Wochen nach Therapiebeginn fiel der mittlere Gradient unter Valsalva-Manöver auf 15 mmHg, resp. nach 4 Wochen auf 11 mmHg.

Subjektiv profitierte die Patientin mit deutlich besserer Leistungsfähigkeit (NYHA I). Auch das NT-proBNP war im Dezember 2023 mit 282 pg/ml normal. Seitdem konnte unter 2,5 mg/Tag Mavacamten eine subjektiv sehr gute und stabile Symptomkontrolle (NYHA I, einmalig subjektive Tachykardiepisode) erreicht werden und der mittlere Gradient unter Valsalva ist mit 14 – 23 mmHg stationär.

FAZIT

Die Patientin ist sehr zufrieden und hat von der Therapie profitiert. Mit Mavacamthen ist meine Patientin deutlich besser leistungsfähig und in den Alltagsaktivitäten weniger eingeschränkt. Ein voller Therapieerfolg!

Bühne frei für die erste und einzige, zielgerichtete Myosin-Inhibition bei HOCM.¹

CAMZYOS® verbessert die Lebensqualität* und Leistungsfähigkeit# von Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM).^{1,2}

ESC IIa-A
Empfehlung³
&
seit 1.12.2023
auf der SL⁴



NYHA-Klasse II mit Synkope unter Belastung

LVOT-Gradient: 70 – 75 mmHg
Wanddicke: 18 mm
Aktuelle Therapie: Maximaldosis β-Blocker

Kommt für eine SRT infrage.

Gelangen Sie hier zu den Kurzvideos, um mehr zu erfahren



⚠ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation CAMZYOS® (Mavacamten) auf www.swissmedinfo.ch.

CAMZYOS® (Mavacamten). **WWH:** Kann Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion auslösen. Echokardiografische Untersuchungen der LVEF vor und während Anwendung erforderlich. Behandlungsbeginn bei LVEF <55% nicht empfohlen. Behandlungsabbruch bei LVEF <50% oder Verschlechterung des klinischen Zustands. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von bestimmten CYP450-Inhibitoren und -Induktoren wegen Herzinsuffizienzrisiko geboten. **I:** Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer (NYHA II-III) obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und assoziierter Symptome. **D:** 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg 1x/d. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 mg 1x/d, die Maximaldosis beträgt 15 mg 1x/d. Die Initiierung oder Auftitrierung von CAMZYOS® bei Patienten mit LVEF <55% ist nicht empfohlen. Eine regelmäßige Bewertung des LVEF und des LVOT-Gradienten unter Valsalva ist für eine sorgfältige Titration erforderlich, um eine LVEF ≥50% aufrechtzuerhalten und einen angemessenen Ziel-Valsalva-LVOT-Gradienten zu erreichen. Für Titrationshinweise während der Initiierungs- und Erhaltungsphase, Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel und bei Behandlungsabbruch siehe Fachinformation. Bei LVEF <50% während der Behandlung mit CAMZYOS®, muss die Behandlung unterbrochen werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-

stoff oder Hilfsstoffe. Schwangerschaft. **WVM:** Mavacamten verringert LVEF und kann Herzinsuffizienz durch systolische Dysfunktion auslösen. Patienten, die an schwere interkurrente Erkrankungen (schwere Infektionen oder Herzrhythmusstörungen) oder sich einer grösseren Herzoperation unterziehen, können ein höheres Risiko einer systolischen Dysfunktion oder Herzinsuffizienz haben. Asymptomatische LVEF-Reduktion, interkurrente Erkrankungen (zB schwere Infektionen) und Arrhythmien bei der Dosierung berücksichtigen. Regelmässige Beurteilung des klinischen Zustands vor und während der Behandlung mit CAMZYOS®. **IA:** Bei Initiierung, Absetzen oder Dosisanpassung einer gleichzeitiger Anwendung mit starkem CYP2C19-Inhibitor wird Dosisanpassung von Mavacamten und/oder zusätzliche klinische Kontrolle empfohlen. Diese sollten in Betracht gezogen werden bei moderatem oder schwachem CYP2C19- oder starkem oder moderatem CYP3A4-Inhibitor. Bei Absetzen oder Dosisreduktion der gleichzeitigen Behandlung mit starkem CYP2C19- oder CYP3A4-Induktor, werden zusätzliche klinische Kontrollen empfohlen. Diese sollten in Betracht gezogen werden bei Initiierung oder Dosiserhöhung des Induktors. Intermittierende Gabe von CYP2C19-Hemmer, starkem CYP2C19-Induktor, starkem oder moderatem CYP3A4-Hemmer oder starkem CYP3A4-Induktor wird nicht empfohlen. **UAUW:** Schwindel, Herzinsuffizienz, systolische Dysfunktion (LVEF < 50%). **P:** Hartkapseln zu 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg; 28. (B). **ZI:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V002)

* gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und einem Unterschied zwischen den Gruppen von +91 (95% KI 5.5 bis 12.7; p<0.0001) zugunsten von CAMZYOS® zu Woche 30.²
gemessen im primären Kompositendpunkt bestehend aus Erfassung des VO₂peak und der NYHA-Klasse mit einem Unterschied von 19.4 (95% KI 8.7 bis 30.1; p=0.0005) zugunsten von CAMZYOS®.²

ESC: European Society of Cardiology; **HOCM:** hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; **LVOT:** linksventrikulärer Ausflusstrakt; **NYHA:** New York Heart Association; **VO₂peak:** maximale Sauerstoffaufnahme; **SL:** Spezialitätenliste; **SRT:** Septumreduktionstherapie.

Referenzen: 1 CAMZYOS®. Schweizer Fachinformation. Aktuelle Version auf www.swissmedinfo.ch 2 Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759–769. 3 Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503 – 3626. 4 Schweizer Spezialitätenliste. Stand Dezember 2023. Aktuelle Version auf www.spezialtaetenliste.ch.

Referenzen auf Anfrage erhältlich.