



Léčba HCM - praktické výstupy pro regionální kardiology

Jan Krejčí

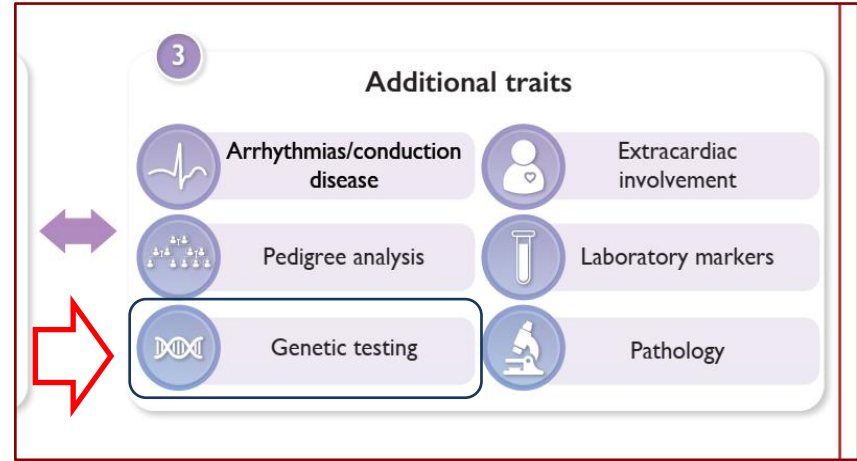
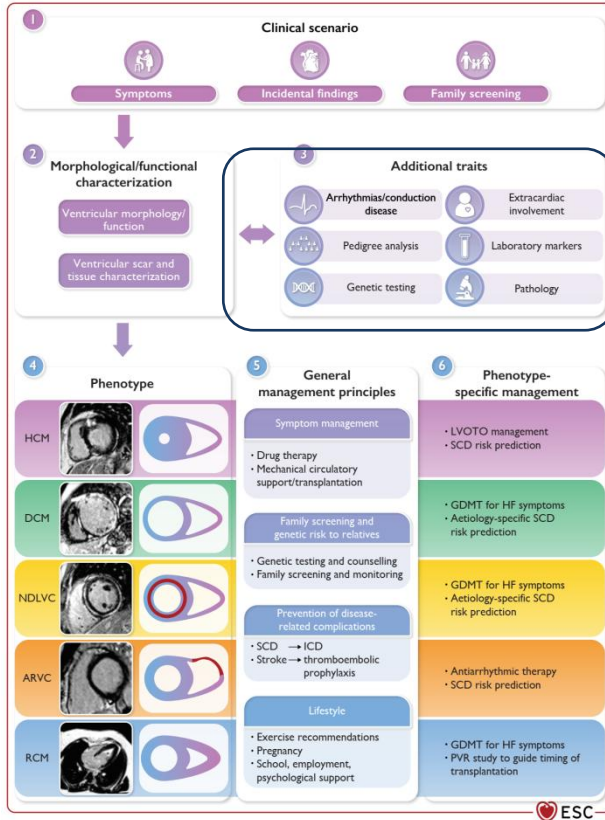
3500-CZ-2600042

Přednáška byla podpořena společností Bristol-Myers Squibb spol. s r.o. a je určena pouze pro zdravotnické odborníky.

Klíčová role diferenciální diagnostiky jednotlivých fenotypů KMP



Genetická diagnostika u KMP



Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.

Role genetického testování v dif. dg. HCM

Gene	Cardiomyopathy phenotype					Associated phenotype
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
GLA	 ^c					^c Anderson–Fabry disease
LAMP2	 ^c					^c Danon disease
TTR	 ^c					^c Transthyretin amyloidosis

MYBPC3	  
MYH6	
MYH7	  
MYL2	 
MYL3	 

Pokud vyloučíme fenokopie HCM, tak i když neprokážeme patogenní mutaci zodpovědnou za vznik HCM, lze použít mavacamten.

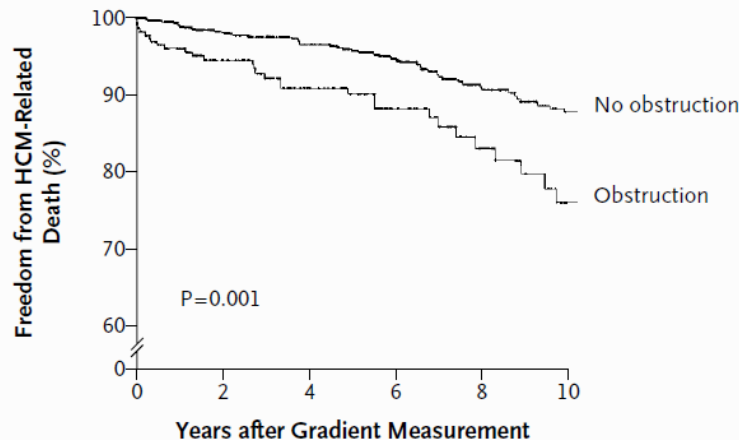
Prognostický dopad obstrukce v LVOT

Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy

Martin S. Maron, M.D., Iacopo Olivetto, M.D., Sandro Betocchi, M.D.,
Susan A. Casey, R.N., John R. Lesser, M.D., Maria A. Losi, M.D.,
Franco Cecchi, M.D., and Barry J. Maron, M.D.

N Engl J Med 2003;348:295-303.

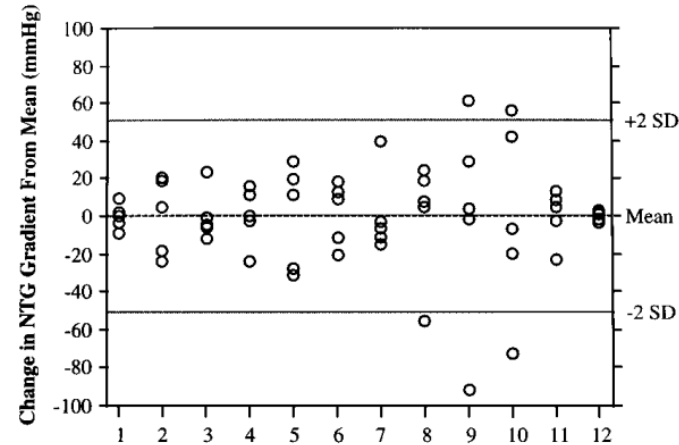
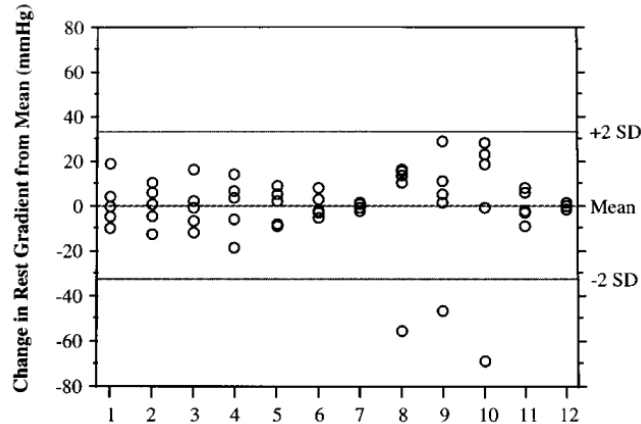
Variable	Death from Any Cause		HCM-Related Death		HCM-Related Progression to NYHA Class III or IV or Death from Heart Failure or Stroke†		Sudden Death from HCM‡	
	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Left ventricular outflow obstruction (≥ 30 mm Hg)	1.6 (1.1–2.2)	0.02	1.6 (1.1–2.4)	0.02	2.7 (2.0–3.5)	<0.001	1.9 (1.1–3.5)	0.014



Hodnocení LVOTG a možná úskalí

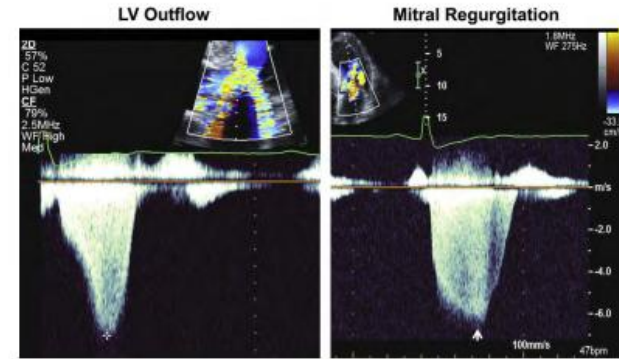
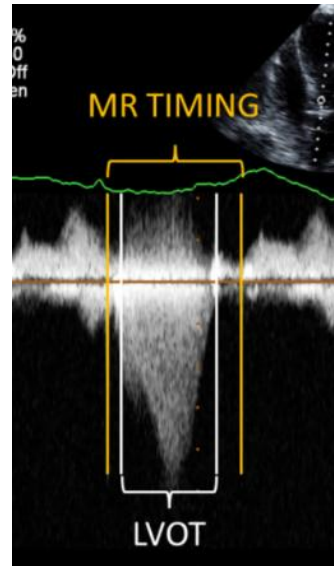
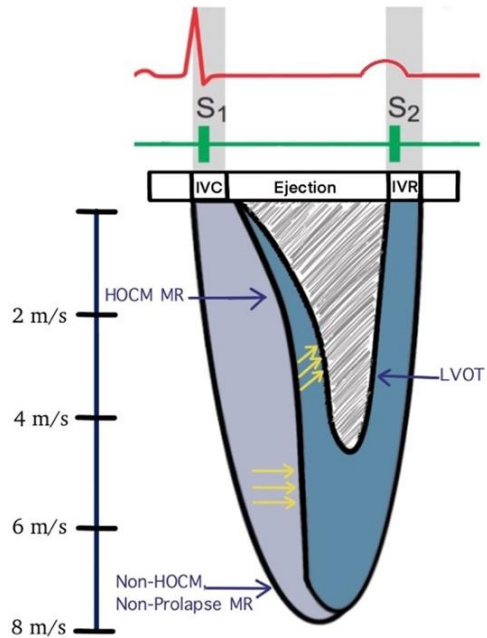
Spontaneous Variability of Left Ventricular Outflow Tract Gradient in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy

Ali M. Kizilbash, MD; Sheila K. Heinle, MD; Paul A. Grayburn, MD



Conclusions—The LVOT pressure gradient varies considerably from day to day in stable patients with HOCM. A single measurement of pressure gradient is not adequate to define the severity of dynamic LVOT obstruction in HOCM.

Jak odlišit LVOT signál od MR



Pokud signál přesahuje do izovolumetrické relaxace je to MR!

Pokud vidíme dva signály – ten s větší rychlostí je MR!

Jak postupovat při měření LVOTG?

- **Valsalvův manévr** - zvýší nitrohruční tlak, sníží preload a intrakardiální TK
- **Tipy a triky na správné provedení Valsalva:**
- CW do LVOT
- malý rychlý nádech
- „výdech zatlačit do břicha – počítat do tří“
- „jako na WC“, „jako profouknutí uší“ „zacpat nos“
- alespoň 3x po sobě
- možnost využít prázdnou 10ml stříkačku (40mmHg)



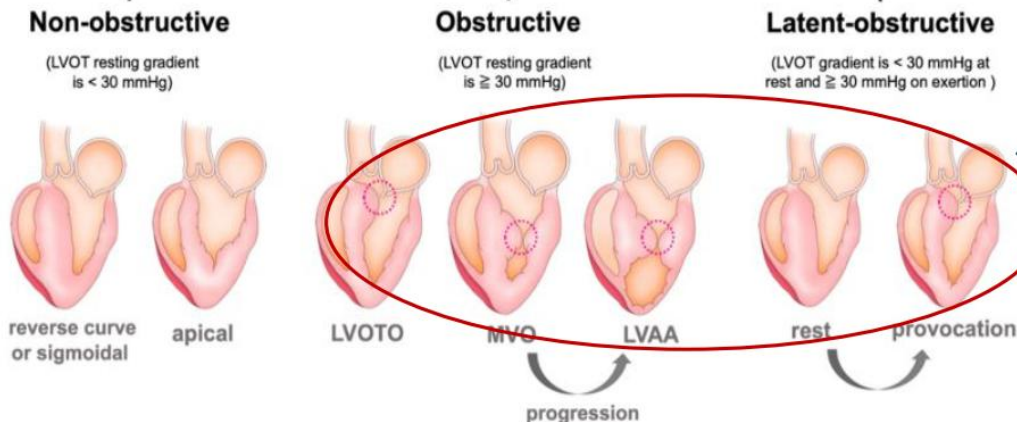
Hodnocení LVOTG – role provokačních manévřů

Obstrukční vs neobstrukční forma HCM

Neobstrukční - klidový LVOTG pod 30mmHg (cca 70-75%)

Obstrukční - klidový LVOTG nad 30mmHg (cca 25-30%)

Latentní (zátěží indukovaná) obstrukce (cca 60% původně NO-HCM)

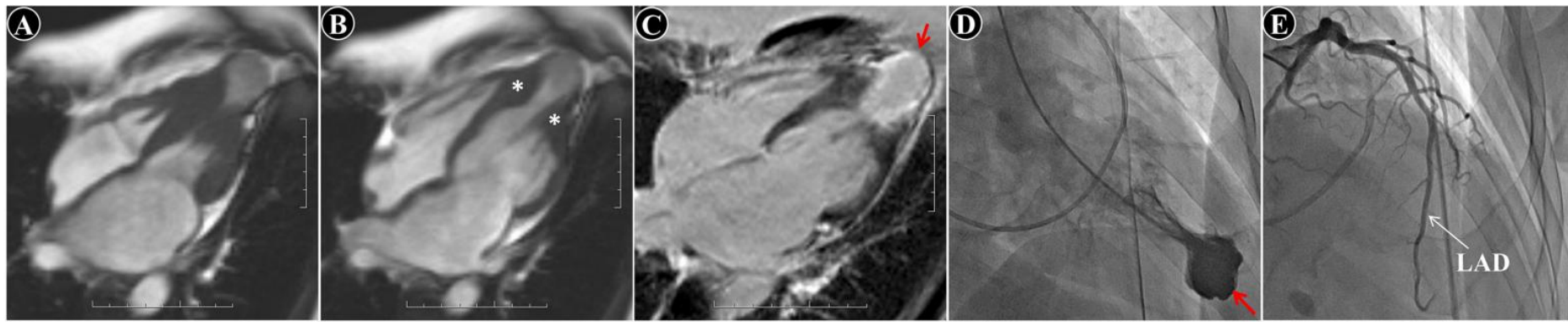
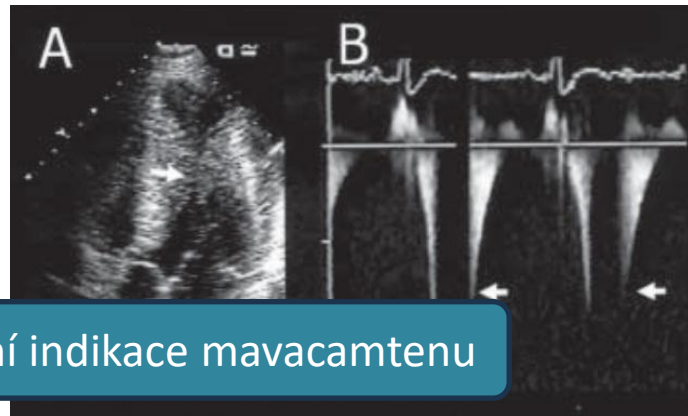


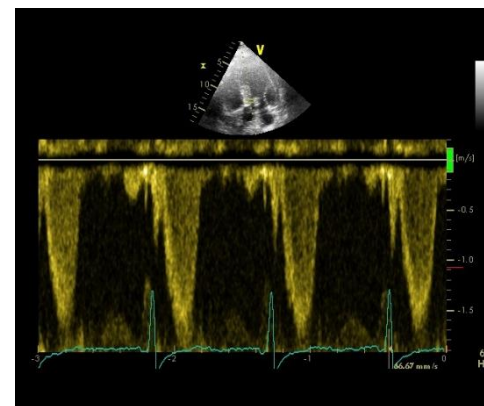
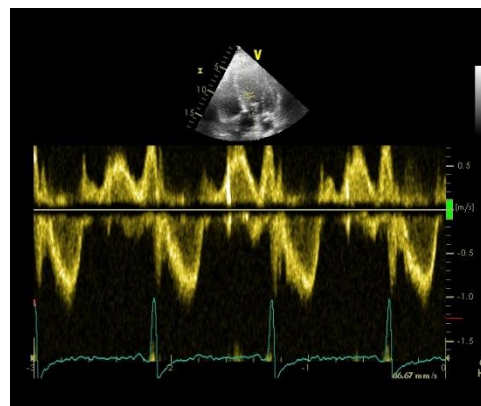
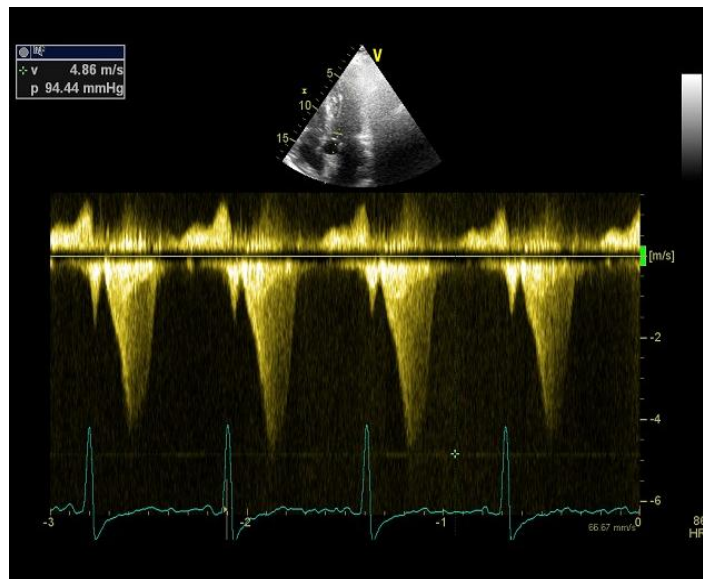
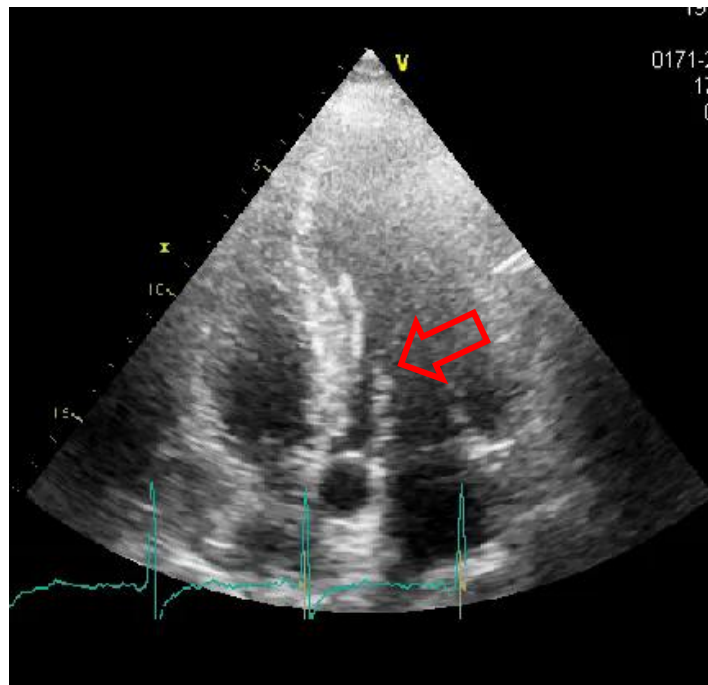
Nitrokomorová obstrukce

Midventrikulární obstrukce

- Maximum hypertrofie ve středním IVS
- hypertrofie papilárních svalů
- apikální aneurysma

Zde dle SPC není indikace mavacamtenu

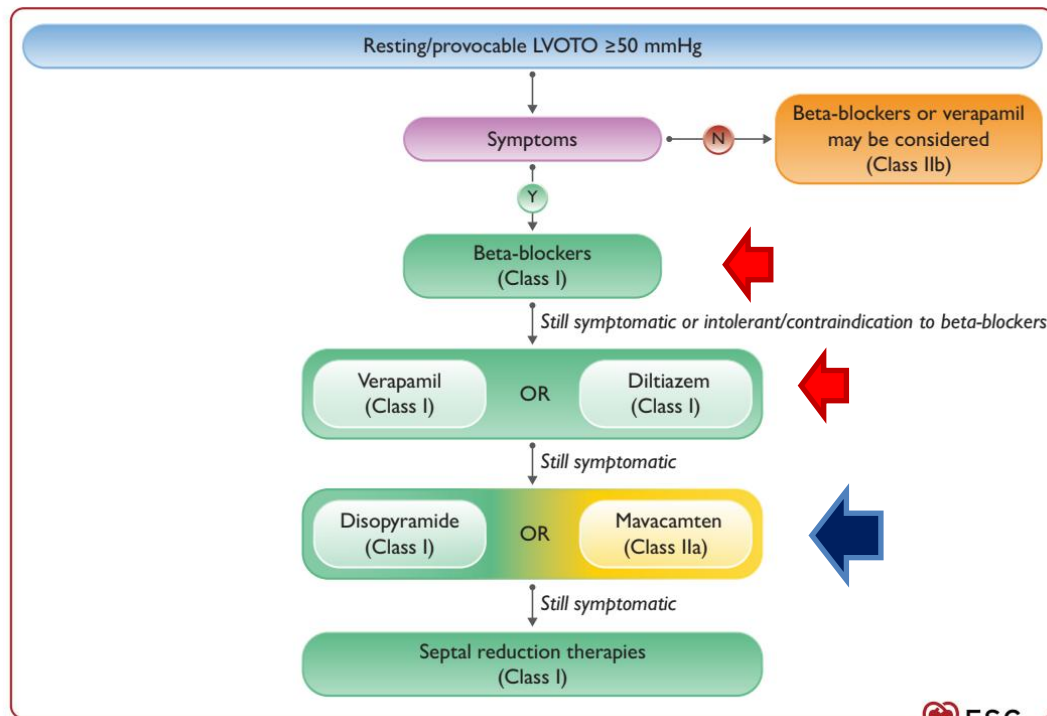




Léčba u HOCM (LVOTG ≥ 50 mmHg)

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)



Betablokáda u HCM

Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Hypothesis of Beta Blocker Effect in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

↓ Heart Rate and Contractility → ↑ Diastolic Filling → ↓ LVOT Gradients → ↓ Symptoms → ↑ Maximum Exercise

Design

Randomized Controlled Crossover Trial in 29 Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Effect of 14 Days of Metoprolol Treatment

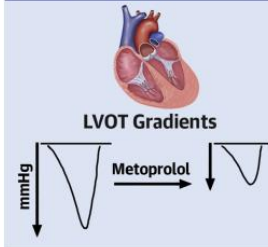
Placebo

Metoprolol

Difference (95% CI)

P Value

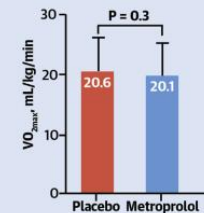
Lower LVOT Gradients at Rest, Peak, and Post-Exercise



Reduce Degree of Exertional Dyspnea and Angina



No Change in Maximum Exercise Capacity



Betablokáda u HCM – peak VO2 se nezvyšuje ☹️

Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Hypothesis of Beta Blocker Effect in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

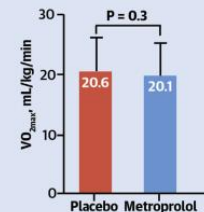
↓ Heart Rate and Contractility → ↑ Diastolic Filling → ↓ LVOT Gradients → ↓ Symptoms → ↑ Maximum Exercise

Design
Randomized Controlled Crossover Trial in 29 Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Effect of 14 Days of Metoprolol Treatment

	Placebo	Metoprolol	Difference (95% CI)	P Value
Exercise				
Duration exercise, min	13 ± 3	13 ± 3	−0.1 (−0.6 to 0.5)	0.70
Maximum watt	75 (50-100)	75 (50-100)		0.16
METS	5.7 ± 1.6	5.4 ± 1.5	−0.3 (−0.1 to 0.7)	0.14
Peak heart rate, beats/min	138 ± 23	107 ± 19	−29 (−34 to −25)	<0.001
Peak systolic blood pressure, mm Hg	201 ± 41	193 ± 45	−8 (−14 to 31)	0.45
Peak diastolic blood pressure, mm Hg	97 ± 36	97 ± 25	−0.6 (−17 to 16)	0.94
Peak VO ₂ , mL/kg/min	20.6 ± 5.5	20.1 ± 5.2	−0.5 (−0.4 to 1.5)	0.27
RER peak	1.12 ± 0.1	1.12 ± 0.1	0.01 (−0.02 to 0.03)	0.78

No Change in Maximum Exercise Capacity



Betablokáda a efekt mavacamtenu

Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy

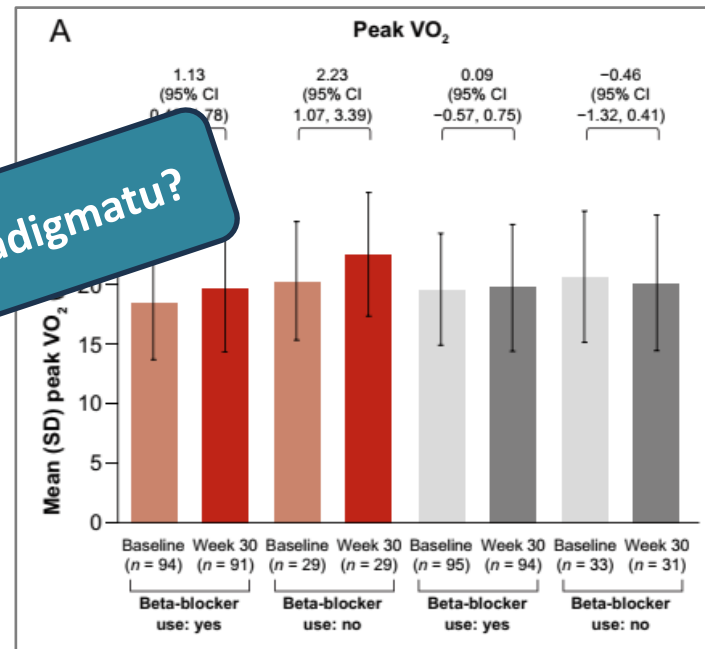
Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Aim: To investigate the effects of beta-blockade on the improvements associated with mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy

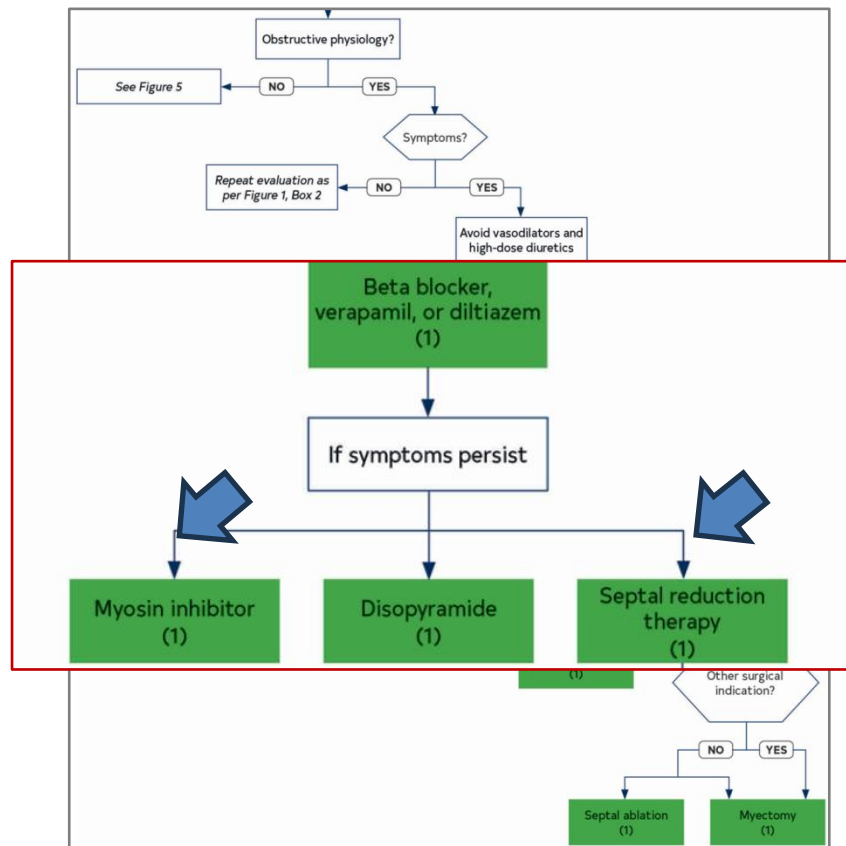
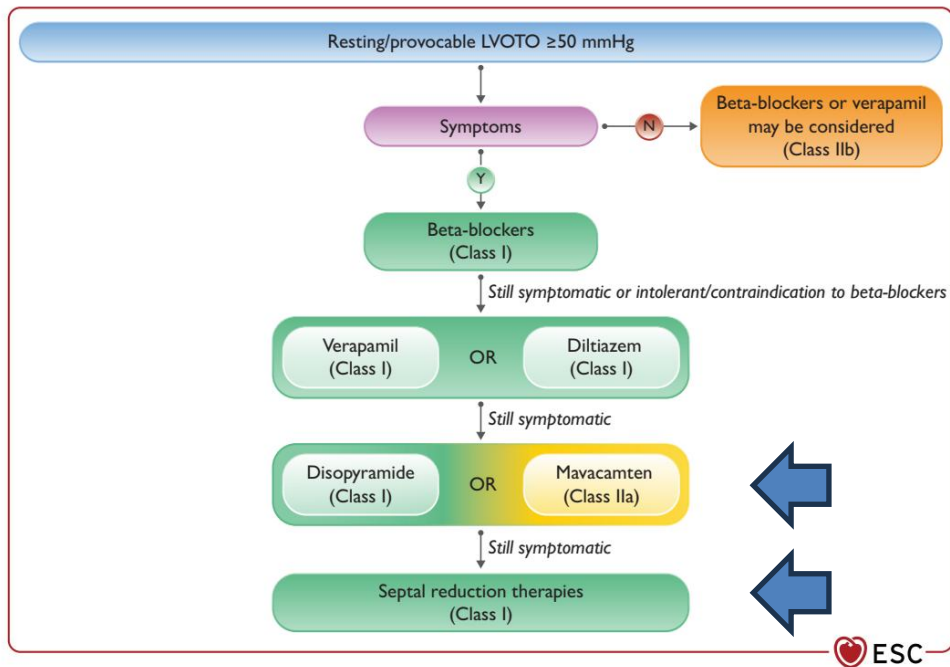
Subgroup analysis by beta-blocker use



...neblíží se čas na změnu letitého paradigmatu?



Další změna paradigmatu - americký vs evropský pohled



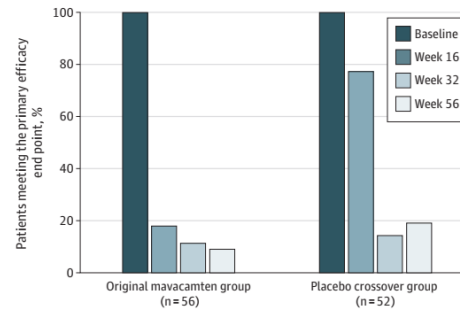
Jak mění léčba mavakamtenem SRT indikace?

Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial

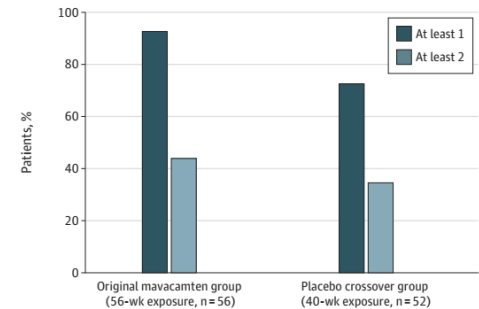
JAMA Cardiol. 2023;8(10):968-977.

RESULTS Of 112 patients with highly symptomatic obstructive HCM, 108 (mean [SD] age, 60.3 [12.5] years; 54 male [50.0%]) qualified for the week 56 evaluation. **At week 56, 5 of 56 patients (8.9%) in the original mavacamten group (3 underwent SRT, 1 was SRT eligible, and 1 was not SRT evaluable) and 10 of 52 patients (19.2%) in the placebo crossover group (3 underwent SRT, 4 were SRT eligible, and 3 were not SRT evaluable) met the composite end point.** A total of 96 of 108 patients (89%) continued mavacamten long term. Between the

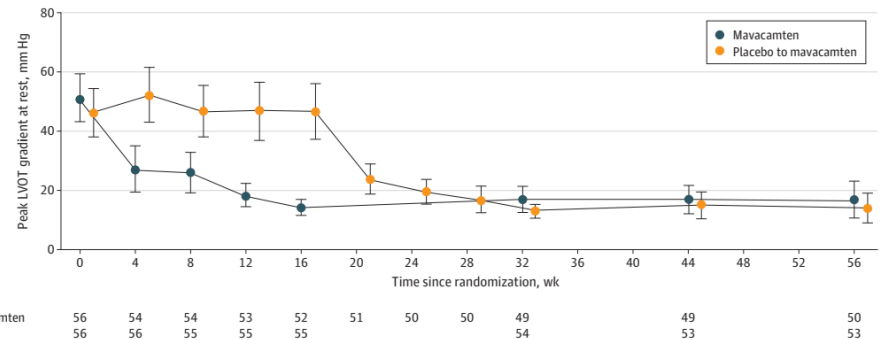
A SRT composite at baseline and weeks 16, 32, and 56



B Improvement in NYHA class



C Peak left ventricular outflow tract gradient at rest



Co říci závěrem?

Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany—An analysis of over 5 million patients

Results

In 2015, HCM was prevalent in 4,000 out of 5,490,810 patients (0.07%; 1:1,372). HCM prevalence increased gradually with age, from 0.02% in patients aged 10 years old to 298.7/100,000 patients aged 70 years old.

Conclusions

Overall, prevalence of clinically apparent HCM in Germany is low. However, echocardiographic studies based on echocardiography

- Prevalence HCM je pravděpodobně menší než bylo uváděno dříve.
- Nicméně jde pořád o dg, se kterou se každý kardiolog ve své praxi opakovaně potká.

- Pokud má nemocný symptomy a echokg nález je nejednoznačný, referujte nemocného do center pro HCM i bez jednoznačné diagnózy k definitivnímu potvrzení dg.

Co říci závěrem?

- Prevalence HCM je pravděpodobně menší než bylo uváděno dříve.
- Nicméně jde pořád o dg, se kterou se každý kardiolog ve své praxi opakovaně potká.
- Pokud má nemocný symptomy a echokg nález je nejednoznačný, referujte nemocného do center pro HCM i bez jednoznačné diagnózy k definitivnímu potvrzení dg.

Praktický závěr:

ANO: mavacamten dlouhodobě zlepšuje u nemocných s HoCM LVOT gradient, NT-proBNP, NYHA a kvalitu života, s velmi dobrým bezpečnostním profilem.

NE: zatím nemáme důkaz, že prokazatelně prodlužuje život nebo snižuje HF hospitalizace u HCM.

Co říci závěrem?

- Mortalita u nemocných s HCM je obecně obdobná jako u běžné populace.
- Hlavním cílem léčby je zmírnění symptomů a zlepšení kvality života, při současné prevenci komplikací.
- Nicméně snížení LVOTG by dle současných znalostí mělo být spojeno se zlepšením nejen symptomů, ale i prognózy – první a zatím jedinou přesvědčivou neinvazivní možností je léčba mavakamtenem.
- Správná identifikace a následná reference potenciálních kandidátů do center je klíčová pro maximální využití potenciálu, který tato léčba nabízí.



Děkuji za pozornost!

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky.

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavakamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg.

Indikace: Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání*:** Před zahájením léčby je třeba pomoci echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Podrobné informace o dávkování viz SPC.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Mavakamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %.

U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušení léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 %. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Jeli u pacienta užívajícího mavakamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. **Velikost balení:** 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 05/2025.

Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku.