



KOMPLEXNÍ MANAGEMENT PACIENTA S OBSTRUKČNÍ HCM „shrnutí pro praxi“

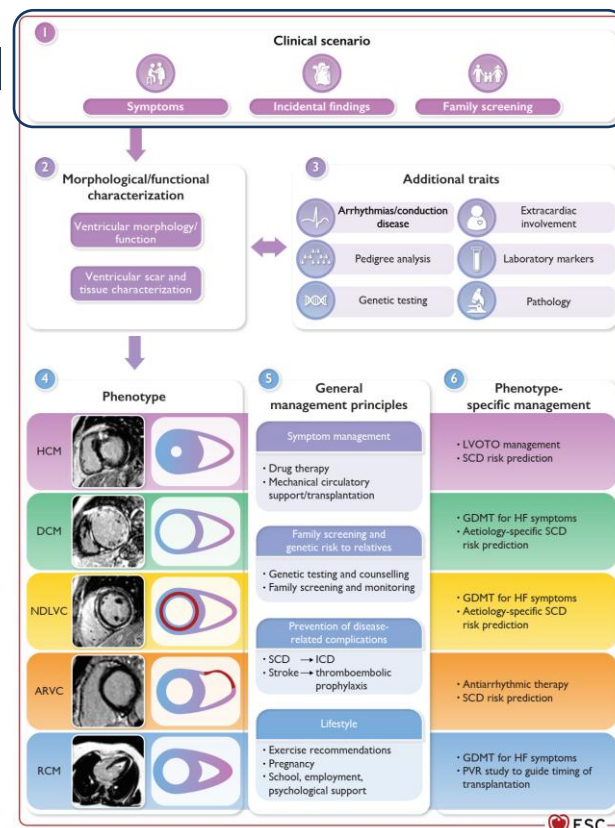
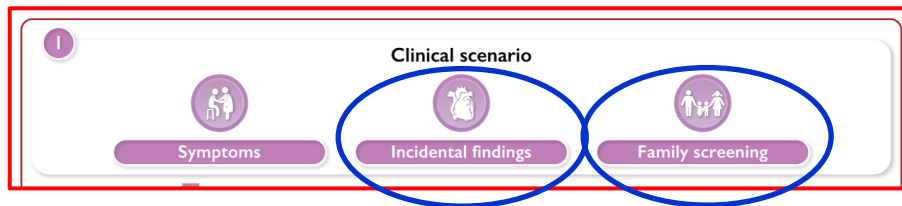
Jan Krejčí

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

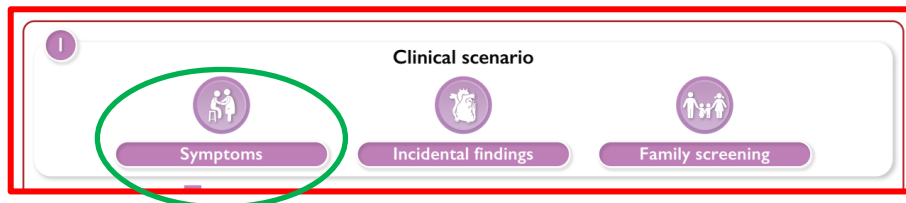
3500-CZ-2600067



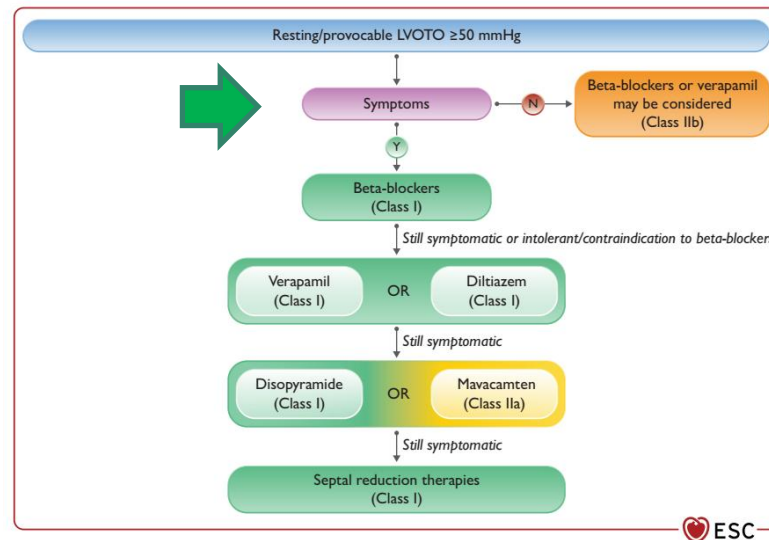
Klíčové body v diagnostice HCM



Pro léčbu jsou však klíčové symptomy!



Recommendations	Class ^a	Level ^b
Non-vasodilating beta-blockers, titrated to maximum tolerated dose, are recommended as first-line therapy to improve symptoms in patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{631–633,648–650}	I	B
Verapamil or diltiazem, titrated to maximum tolerated dose, are recommended to improve symptoms in symptomatic patients with resting or provoked ^c LVOTO who are intolerant or have contraindications to beta-blockers. ^{633,637–641}	I	B
Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in adult patients with resting or provoked ^c LVOTO. ^{622,642–646}	IIa	A



4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CAMZYOS je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (New York Heart Association, NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

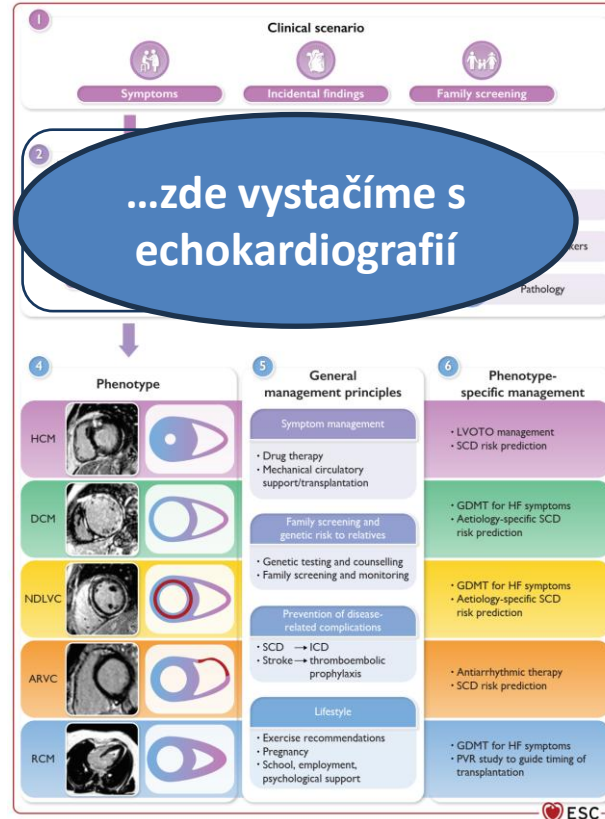
Klíčové body v diagnostice

Morphological/functional characterization

Ventricular morphology/
function



...zde vystačíme s
echokardiografií

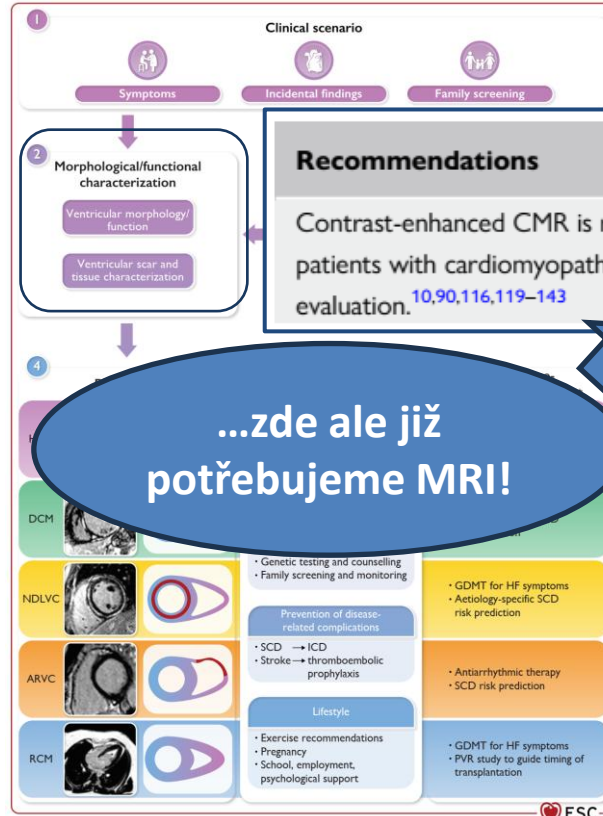


Klíčové body v diagnostice

Morphological/functional characterization

Ventricular morphology/
function

Ventricular scar and
tissue characterization



Recommendations

Contrast-enhanced CMR is recommended in patients with cardiomyopathy at initial evaluation. [10,90,116,119-143](#)

Class^a

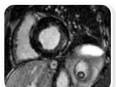
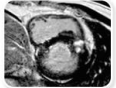
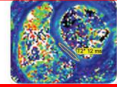
I

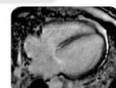
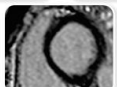
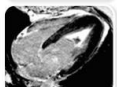
Level^b

B

...zde ale již
potřebujeme MRI!

Klíčové body v diagnostice a dopad pro léčbu

Cardiomyopathy phenotype	Finding	Cardiac CMR examples	Specific diseases to be considered
HCM	Posterolateral LGE and concentric LVH Low native T1		Anderson-Fabry disease
	Diffuse subendocardial LGE, high native T1		Amyloidosis
	Patchy mid-wall in hypertrophied areas		Sarcomeric HCM
DCM	Short T2*		Haemochromatosis
	Subendocardial LGE		
	Lateral wall LGE		
DCM	Subendocardial LGE in septal wall		
	Apical LGE		

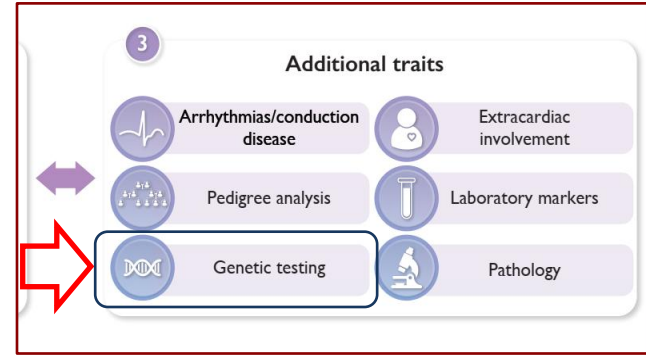
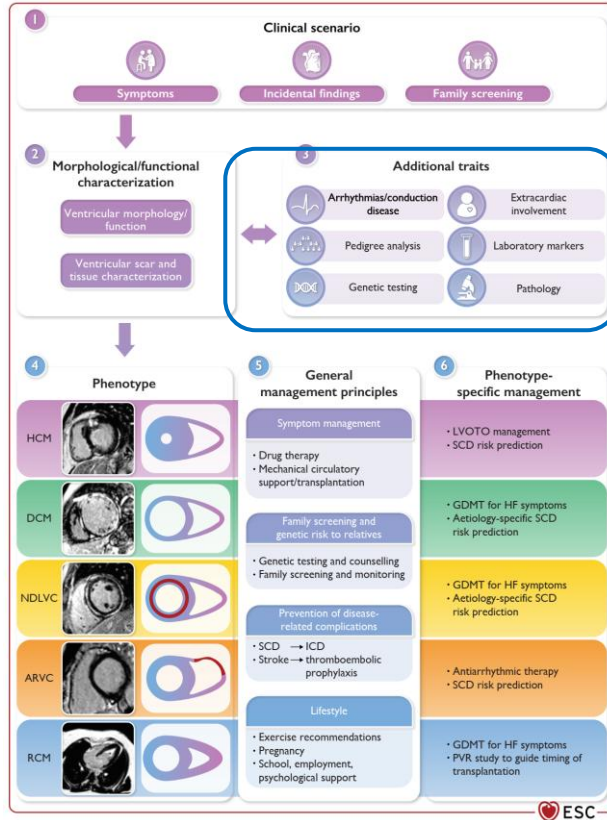
NDLVC	Ring-like and/or subepicardial LGE pattern		DSP variants FLIC variants DES variants
ARVC	Fat and LGE (transmural RV plus sub-epicardial-midmural LV free wall)	 	Laminopathy
RCM	Partial LV or RV apical obliteration + LGE at endocardial level	 	Desmosomal variants EMF/hypereosinophilia



HCM není jedno onemocnění...zjištění hypertrofie stěn LK či gradientu v LVOT je jen začátek diagnostické cesty!

Pro celou řadu onemocnění skrývajících se pod fenotypem HCM máme dnes specifickou léčbu.

Genetické testování v dg a dif. dg HKMP



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

Role genetického testování u HCM

Gene	Cardiomyopathy phenotype					Associated phenotype
	HCM	DCM	NDLVC	ARVC	RCM	
ABCC9	●	○				^a Cantu syndrome
ACTA1	○					
ACTC1	●	●	●	○	●	
ACTN2 ^b	●	●	●			
ALPK3	●					
ANKRD1	○	○				
BAG3	●	●			●	^a Myofibrillar myopathy
CACNA1C	●					^c Timothy syndrome
CACNB2	○					
CAUR3	○					
CASQ2	○					
CAV3	●					^a Caveolinopathy
CDH2				○		
COX15	●					^a Leigh syndrome
CRYAB	●					^a Alpha-B crystallinopathy
CSRP3	●	○				
CTF1		○				
CTNNA3				○		
DES	●	●	●	●	●	^c Desminopathy
DMD		●	●			^c X-linked progressive MD
DHAPK			●			
DSC2				●		
DSG2		○		●		
DSP	○	●	●	●		
DTNA		○	●			
EYA4		○				
FHL1	●					^c Emery-Dreifuss MD
FLNC	●	●	●	●	●	^a Myofibrillar myopathy
FHOD3	○					
FXN	●					^a Friedreich ataxia
GAA	●					^a Pompe disease

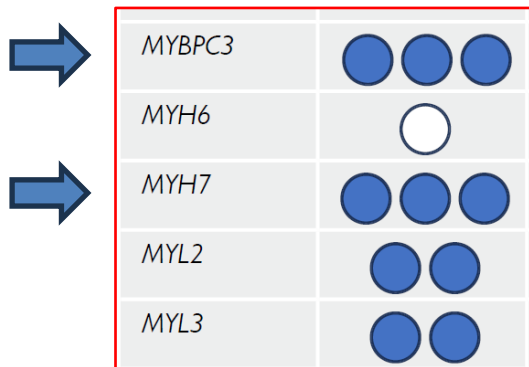
GATA4			○			
GATA1		○				
GJA	●					^c Anderson-Fabry disease
HCN4			●			
ILK		○	●			
JPH2	●	●				
JUP				●		Naxos disease (cardiocutaneous syndrome)
KCNQ1	○					
KLF10	○					
LAMA4		○				
LAMP2	●					^c Danon disease
LDB3	●	○	●	○		^a Myofibrillar myopathy
LMNA		●	●	●	○	
LRRK10		○				
MB1		○	●			
MTBP3	●	○	●	○	●	
MTF46	○	○				
MTF47	●	●	●	○	○	
MYL2	●	○	○	○	○	
MYL3	●	○	○	○	○	
MYLK2	○					
MYOM1	○					
MYOZ2	○					
MYRN	○				○	
NEBL		○				
NEXN	○	○				
NKX2-5		○	○			
NNT			○			
NONO			○			
NPPA		○				
OBSCN	○	○	○			
PDLIM3	○	○				
PKP2				●	●	
PLEKHA2		○				
PLN ^a	●	●	○	○		

PRDM16		○	○			
PRKAG2	●					^c PRKAG2 cardiomyopathy
PSEN1		○				
PSEN2		○				
PTPN11	●					^c Noonan syndrome
RAF1	●					^c Noonan syndrome
RBM20		●	●	○		
RIT1	●					^c Noonan syndrome
RYR2	○			○	○	
SCN5A		●	○	○	○	
SGCD		○				
SLC25A4	●					^a Mitochondrial disease
TAZ				○		
TBX5				○		
TBX20		○		○		
TCAP	○	○				
TGFB3					○	
TJP1					○	
TMEM43			○	○	●	
TMEM70				○		
TNPO		○				
TNNC1	○	○			○	
TNNI3	●	○			○	○
TNNI3K		○				
TNNT2	●	●	○		○	○
TPM1	●	○	○		○	○
TRIM63	○	○				
TTN	○	●	●	○	○	○
TTR	●					^c Transthyretin amyloidosis
VCL	○	○				

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

Role genetického testování v dif. dg. HCM a pro indikaci léčby



MYBPC3	● ● ●
MYH6	○
MYH7	● ● ●
MYL2	● ●
MYL3	● ●

Záchyt patogenní mutace se však pohybuje v rozmezí 20-40%.

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

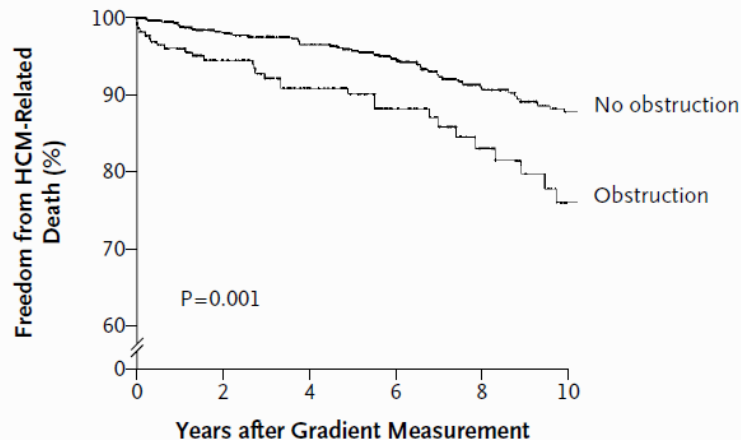
Význam obstrukce u HCM

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



Klíčové body v diagnostice / detekci obstrukce

Morphological/functional characterization

Ventricular morphology/
function

...zde vystačíme s
echokardiografií



Recommendations	Class ^a	Level ^b
In all patients with HCM, at initial evaluation, transthoracic 2D and Doppler echocardiography are recommended, at rest and during Valsalva manoeuvre in the sitting and semi-supine positions—and then on standing if no gradient is provoked—to detect LVOTO. ^{84,86,365,525,584,587,589–594}	I	B
In symptomatic patients with HCM and a resting or provoked ^c peak instantaneous LV outflow tract gradient <50 mmHg, 2D and Doppler echocardiography during exercise in the standing, sitting (when possible), or semi-supine position are recommended to detect provokable LVOTO and exercise-induced mitral regurgitation. ^{588,595–598}	I	B

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

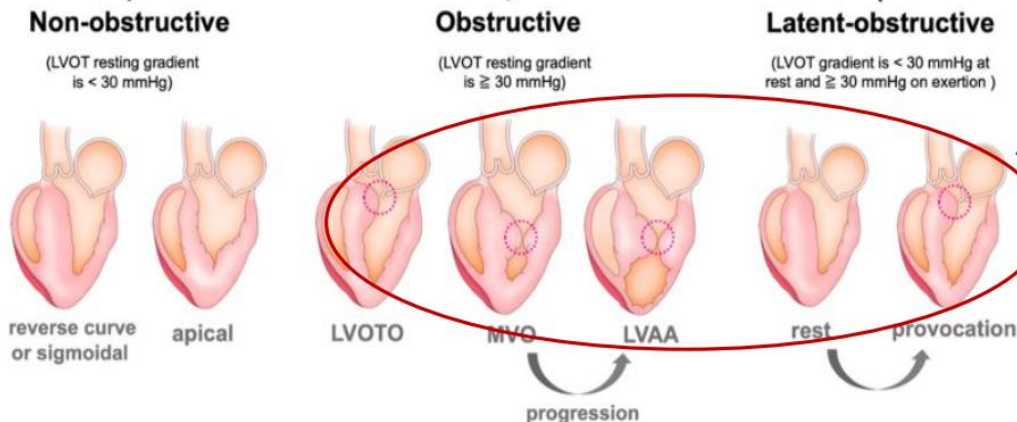
Hodnocení LVOTG – role provokačních manévřů

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)



Jak postupovat při měření LVOTG?

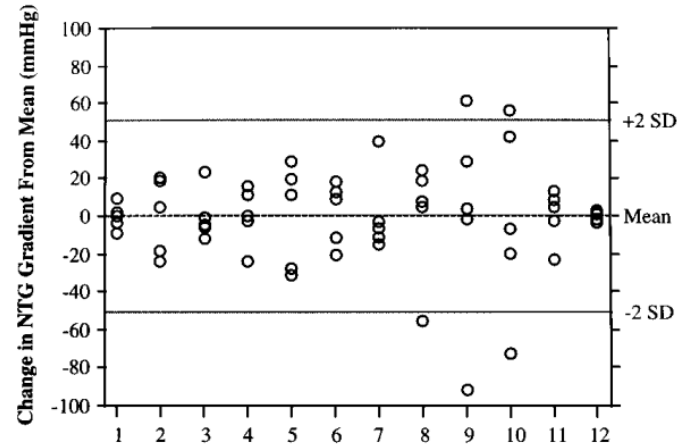
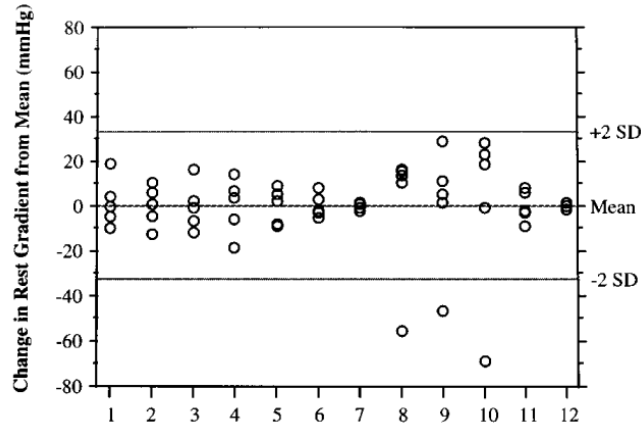
- **Valsalvův manévr** - zvýší nitrohruční tlak, sníží preload a intrakardiální TK
- **Tipy a triky na správné provedení Valsalva:**
- CW do LVOT
- malý rychlý nádech
- „výdech zatlačit do břicha – počítat do tří“
- „jako na WC“, „jako profouknutí uší“ „zacpat nos“
- alespoň 3x po sobě
- možnost využít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



Hodnocení LVOTG a možná úskalí

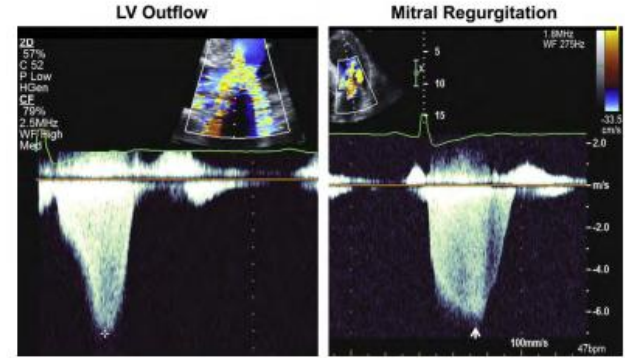
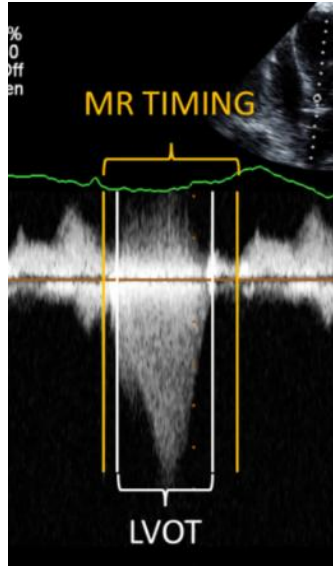
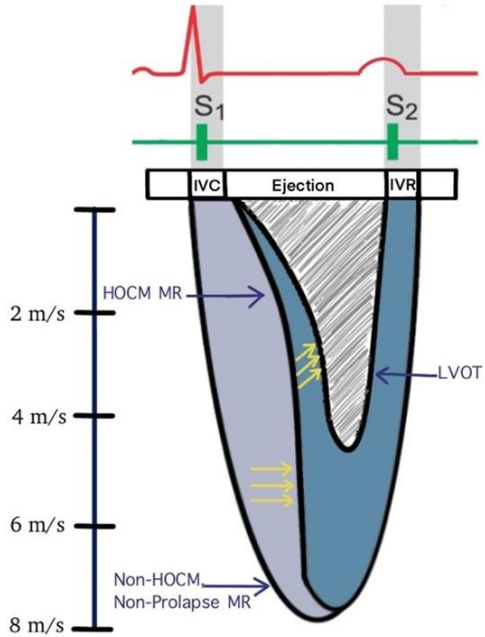
Spontaneous Variability of Left Ventricular Outflow Tract Gradient in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy

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.

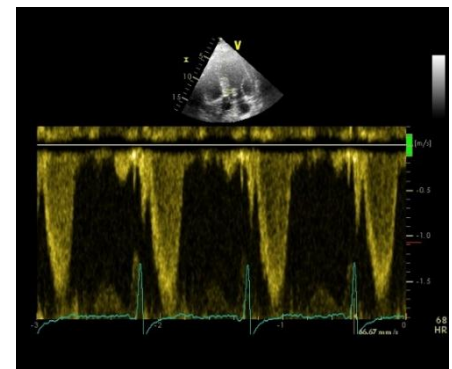
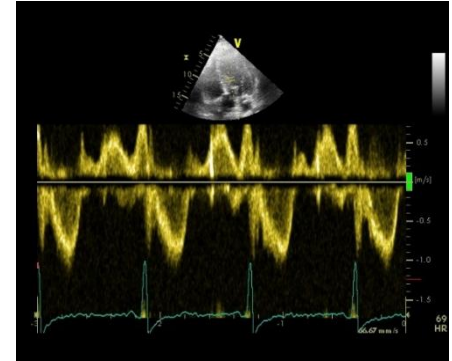
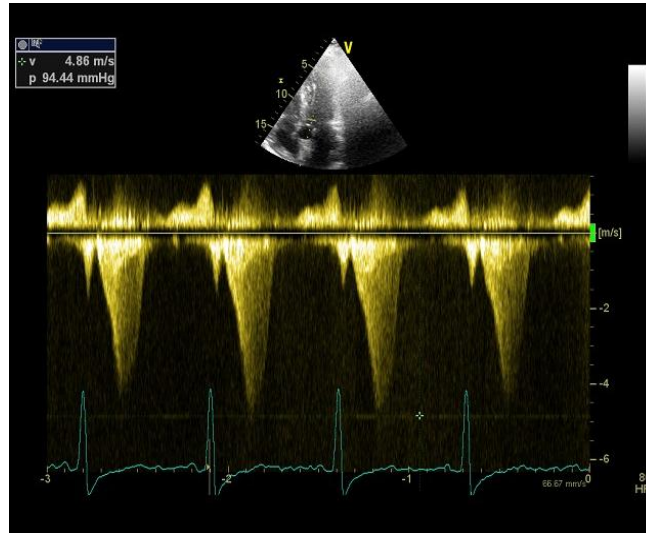
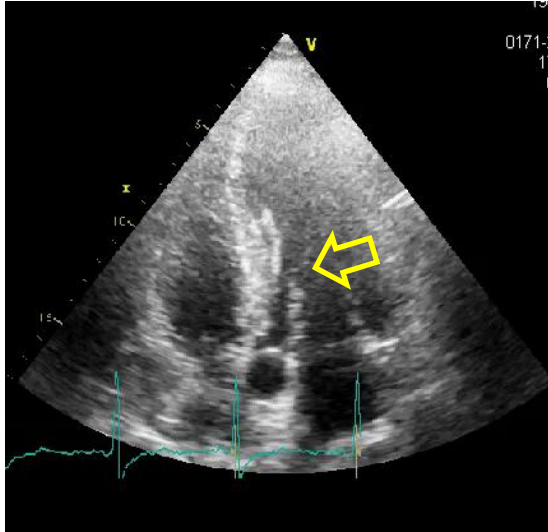
Jak odlišit LVOT signál od MR



Pokud signál přesahuje do izovolumetrické relaxace je to MR!

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

Lokalizace nitrokomorové obstrukce

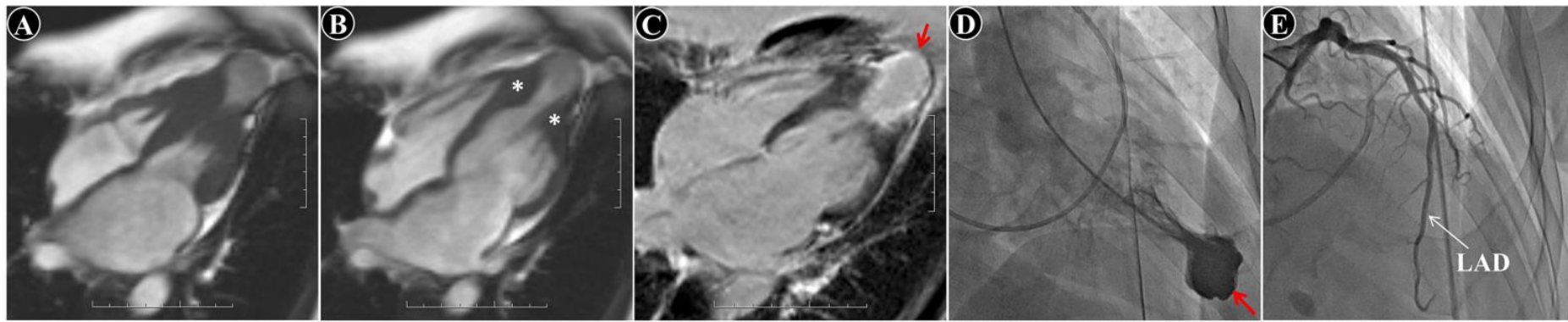
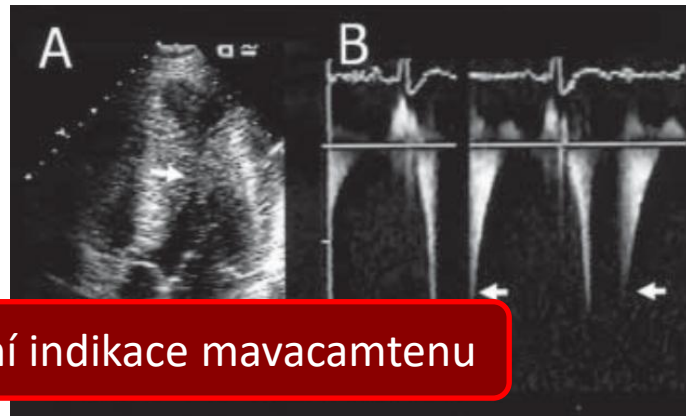


Nitrokomorová obstrukce

Midventrikulární obstrukce

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

Zde dle SPC není indikace mavacamtenu



Léčba u HOCM (LVOTG ≥ 50 mmHg)



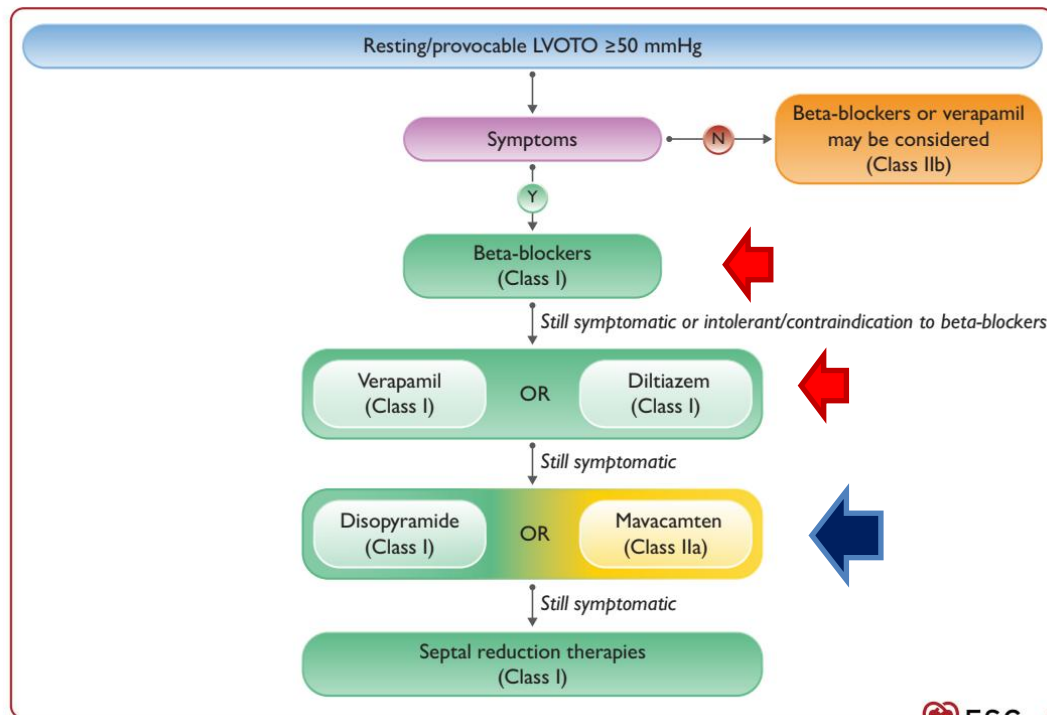
ESC

European Heart Journal (2023) 00, 1–124
European Society of Cardiology <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

ESC GUIDELINES

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 Oct 1;44(37):3503-3626.



Betablokáda u HCM

Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Hypothesis of Beta Blocker Effect in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

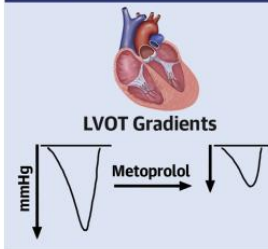
↓ Heart Rate and Contractility → ↑ Diastolic Filling → ↓ LVOT Gradients → ↓ Symptoms → ↑ Maximum Exercise

Design

Randomized Controlled Crossover Trial in 29 Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Effect of 14 Days of Metoprolol Treatment

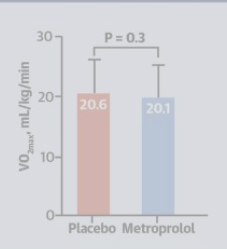
Lower LVOT Gradients at Rest, Peak, and Post-Exercise



Reduce Degree of Exertional Dyspnea and Angina



No Change in Maximum Exercise Capacity



Dybro, A.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(25):2505-2517.

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

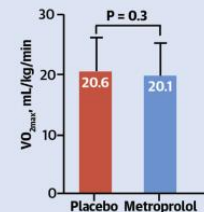
↓ Heart Rate and Contractility → ↑ Diastolic Filling → ↓ LVOT Gradients → ↓ Symptoms → ↑ Maximum Exercise

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

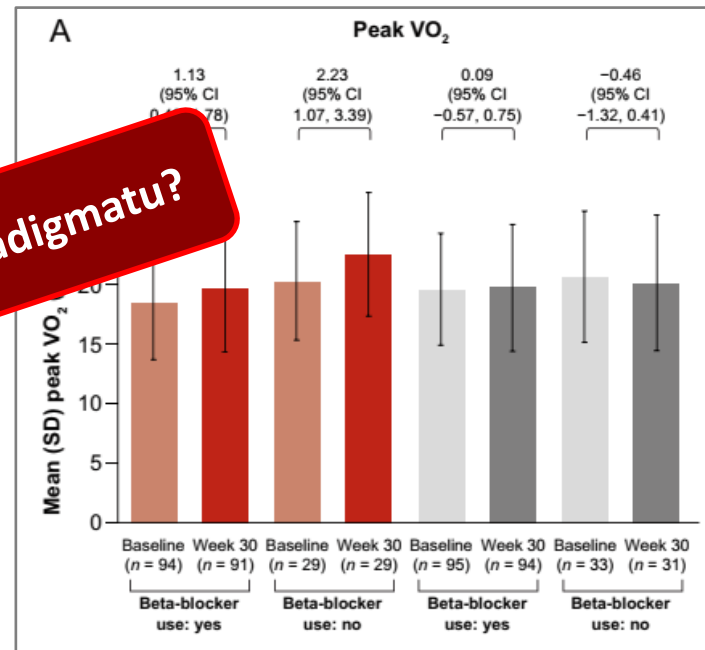
Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy

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

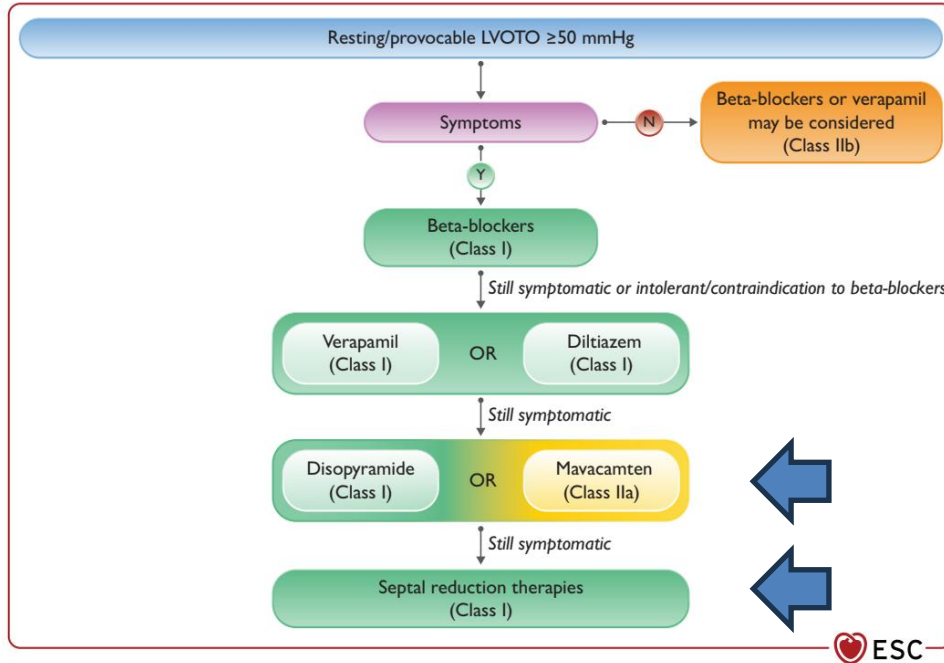
Subgroup analysis by beta-blocker use



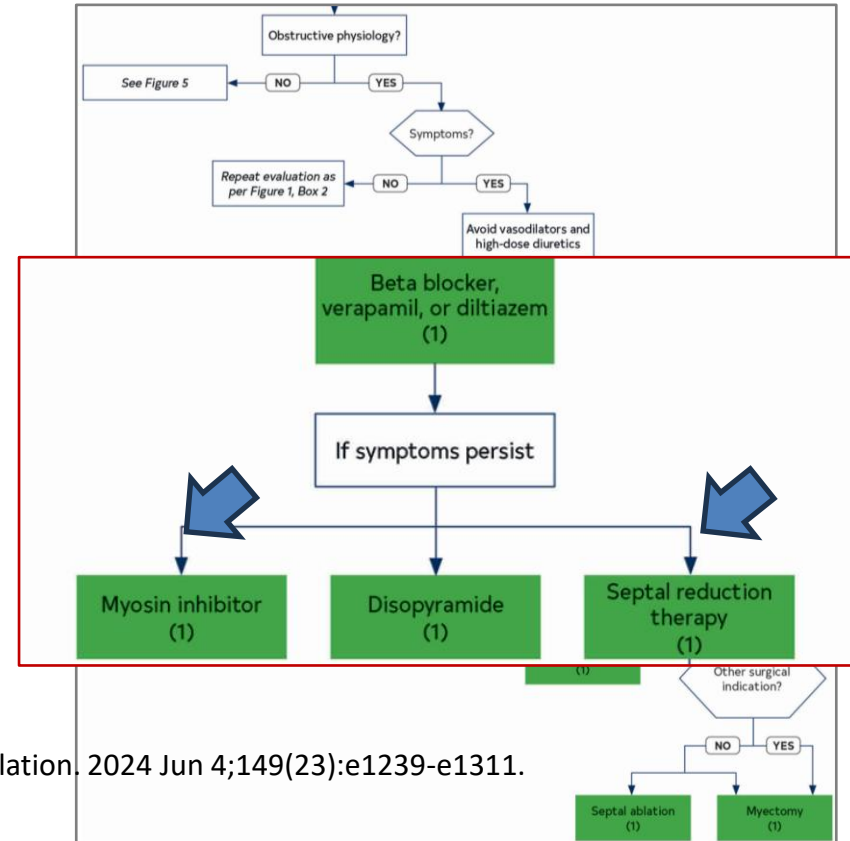
...neblíží se čas na změnu letitého paradigmatu?



Další změna paradigmatu - americký vs evropský pohled



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



Circulation. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311.

Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction

Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial

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



Co říci závěrem?

- Myslete na moderní možnosti centrové léčby HoCM a referujte potenciální kandidáty této léčby do dedikovaných center.
- Je vhodné referovat i nemocné s nejednoznačným nálezem, role center je mimo možnosti preskribce mavacamtentu i v expertní diagnostice.

Proč to je důležité?

- Mavacamten dlouhodobě snižuje u nemocných s HoCM LVOT gradient, NT-proBNP, NYHA a zlepšuje kvalitu života, s velmi dobrým bezpečnostním profilem.
- Zatím nemáme důkaz, že prokazatelně prodlužuje život, snižuje HF hospitalizace či redukuje výskyt fi síní.



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.