



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-123-z Mavacamten**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Mavacamten

[Anwendungsgebiet: Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mavacamten C01EB24 Camzyos®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (New York Heart Association, NYHA, Klasse II–III) bei Erwachsenen.“
Propranolol C07AA05 PUREN® 10 mg Filmtabletten und 40 mg Filmtabletten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angina pectoris</li> <li>- Hypertonie</li> <li>- Langzeitprophylaxe von Myokardinfarkt nach Genesung von einem akuten Myokardinfarkt</li> <li>- <b>Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie</b></li> <li>- Essentieller Tremor</li> <li>- Supraventrikuläre Herzrhythmusstörung</li> <li>- Ventrikuläre kardiale Arrhythmien</li> <li>[...]</li> </ul>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-123-z (Mavacamten)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. Mai 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	11
Referenzen .....	15

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHH	American Heart Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (New York Heart Association, NYHA, Klasse II–III) bei Erwachsenen.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1226 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden

### 3.3 Leitlinien

---

**Ommen SR et al., 2020 [1].**

*American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee*

2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The current version will replace the 2011 guideline and addresses comprehensive evaluation and management of adults and children with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 1.01.2010 – 30.04.2020
- Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Agency for Healthcare Research and Quality



## LoE/GoR

**TABLE 2** ACC/AHA Applying Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care (Updated May 2019)\*

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
<b>CLASS 1 (STRONG)</b> <span style="float: right;"><b>Benefit &gt;&gt;&gt; Risk</b></span>  <b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is recommended</li> <li>• Is indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>• Should be performed/administered/other</li> <li>• Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>– Treatment A should be chosen over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL A</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• High-quality evidence‡ from more than 1 RCT</li> <li>• Meta-analyses of high-quality RCTs</li> <li>• One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies</li> </ul>
<b>CLASS 2a (MODERATE)</b> <span style="float: right;"><b>Benefit &gt;&gt; Risk</b></span>  <b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is reasonable</li> <li>• Can be useful/effective/beneficial</li> <li>• Comparative-Effectiveness Phrases†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B</li> <li>– It is reasonable to choose treatment A over treatment B</li> </ul> </li> </ul>	<b>LEVEL B-R</b> <span style="float: right;"><b>(Randomized)</b></span>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs</li> <li>• Meta-analyses of moderate-quality RCTs</li> </ul>
<b>CLASS 2b (WEAK)</b> <span style="float: right;"><b>Benefit ≥ Risk</b></span>  <b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• May/might be reasonable</li> <li>• May/might be considered</li> <li>• Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established</li> </ul>	<b>LEVEL B-NR</b> <span style="float: right;"><b>(Nonrandomized)</b></span>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies</li> <li>• Meta-analyses of such studies</li> </ul>
<b>CLASS 3: No Benefit (MODERATE)</b> <span style="float: right;"><b>Benefit = Risk</b></span> <b>(Generally, LOE A or B use only)</b>  <b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Is not recommended</li> <li>• Is not indicated/useful/effective/beneficial</li> <li>• Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-LD</b> <span style="float: right;"><b>(Limited Data)</b></span>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution</li> <li>• Meta-analyses of such studies</li> <li>• Physiological or mechanistic studies in human subjects</li> </ul>
<b>Class 3: Harm (STRONG)</b> <span style="float: right;"><b>Risk &gt; Benefit</b></span>  <b>Suggested phrases for writing recommendations:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentially harmful</li> <li>• Causes harm</li> <li>• Associated with excess morbidity/mortality</li> <li>• Should not be performed/administered/other</li> </ul>	<b>LEVEL C-EO</b> <span style="float: right;"><b>(Expert Opinion)</b></span>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consensus of expert opinion based on clinical experience</li> </ul>

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).  
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.  
 \* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).  
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.  
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.  
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

### Sonstige methodische Hinweise

- Additional relevant studies, published through April 2020 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.

## Empfehlungen

### 8.1. Management of Symptomatic Patients With Obstructive HCM

#### 8.1.1. Pharmacologic Management of Symptomatic Patients With Obstructive

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	B-NR	1. In patients with obstructive HCM and symptoms* attributable to LVOTO, nonvasodilating beta-blockers, titrated to effectiveness or maximally tolerated doses, are recommended (1–3).
1	Verapamil B-NR Diltiazem C-LD	2. In patients with obstructive HCM and symptoms* attributable to LVOTO, for whom beta-blockers are ineffective or not tolerated, substitution with non-dihydropyridine calcium channel blockers (e.g., verapamil, diltiazem) is recommended (4–6).
1	B-NR	3. For patients with obstructive HCM who have persistent severe symptoms* attributable to LVOTO despite beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers, either adding disopyramide in combination with 1 of the other drugs, or SRT performed at experienced centers,† is recommended (7–12).
1	C-LD	4. For patients with obstructive HCM and acute hypotension who do not respond to fluid administration, intravenous phenylephrine (or other vasoconstrictors without inotropic activity), alone or in combination with beta-blocking drugs, is recommended (13).
2b	C-EO	5. For patients with obstructive HCM and persistent dyspnea with clinical evidence of volume overload and high left- sided filling pressures despite other HCM GDMT, cautious use of low-dose oral diuretics may be considered.
2b	C-EO	6. For patients with obstructive HCM, discontinuation of vasodilators (e.g., angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blockers) or digoxin may be reasonable because these agents can worsen symptoms caused by dynamic outflow tract obstruction.
3: Harm	C-LD	7. For patients with obstructive HCM and severe dyspnea at rest, hypotension, very high resting gradients (e.g., >100 mm Hg), as well as all children <6 weeks of age, verapamil is potentially harmful (4,14).

\*Symptoms include effort-related dyspnea or chest pain; and occasionally other exertional symptoms (e.g., syncope, near syncope) that are attributed to LVOTO and interfere with everyday activity or quality of life. †Comprehensive or primary HCM centers with demonstrated excellence in clinical outcomes for these procedures (Table 3 and Table 4).

#### Hintergrundinformationen

The principal role of pharmacologic therapy targeted at the dynamic left ventricular obstruction is that of symptom relief, because there are not convincing data to suggest that pharmacologic therapy alters the natural history of HCM. Because the outflow tract obstruction is remarkably variable throughout daily life, the success of a given medication is determined by the patient's symptom response and not the measured gradient. In general, nonvasodilating beta-blockers are considered first-line therapy. The calcium channel blockers, verapamil, or diltiazem are reasonable alternatives to beta-blocker therapy. For patients who do not respond to trials of  $\geq 1$  of these drugs, advanced therapies with disopyramide or septal reduction are often the next step. One of the other key steps in managing symptomatic, obstructive HCM is to eliminate medications that may promote outflow tract obstruction, such as pure vasodilators (e.g., dihydropyridine class calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers) and high-dose diuretics. Low-dose diuretics, when added to other first-line medications, are sometimes useful for patients with persistent dyspnea or congestive symptoms. The principles of pharmacologic management outlined here also apply to patients with obstruction at the midventricular level.

#### Recommendation-Specific Supportive Text

1. Beta-blockers were the first studied medication for treatment of dynamic outflow tract obstruction and are generally considered the first-line agent for most patients with obstructive HCM. Medications should be titrated to a dose where there is symptom benefit but not declare failure of beta-blockade until there is demonstrated physiologic evidence of beta-blockade (i.e., suppression of resting heart rate) (1–3).
2. Diltiazem and verapamil have both been demonstrated to provide relief of symptoms in patients with obstructive HCM. Both of these agents can have vasodilating properties, in addition to the negative inotropic and negative chronotropic effects, which can be limiting. The use of calcium channel blockers in combination with beta-blockers, as therapy directed at HCM, is unsupported by evidence (4–6); however, these may have a role in management of concomitant hypertension.
3. Patients with HCM who did not respond to beta-blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers are candidates for more advanced therapies, including disopyramide and SRT when performed by experienced operators in comprehensive centers (Table 3 and Table 4). The choice among these options should be approached through a comprehensive shared discussion with the patient that includes the success rates, benefits, and risks of each of the options. Disopyramide has been shown to provide

symptomatic benefit in patients with obstructive HCM who have failed first-line therapy with betablockers, verapamil, or diltiazem (7–9). This agent is an important option, particularly in those patients who are not candidates for SRTs. As disopyramide can enhance conduction through the atrioventricular node, which could lead to rapid conduction with the onset of AF, this medication should be used in combination with another medication that has atrioventricular nodal blocking properties (e.g., betablocker, verapamil, or diltiazem). The anticholinergic side effects that can be seen with disopyramide can be mitigated with pyridostigmine. In patients with obstructive HCM who remain severely symptomatic despite optimal medical therapy, SRT, when performed by experienced operators in comprehensive centers (Table 3 and Table 4), is very effective for relieving LVOTO (10). Survival of patients with LVOTO is reduced compared with those without

obstruction, and relief of obstruction may mitigate this incremental risk (11,12).

4. Acute hypotension in patients with obstructive HCM is a medical urgency. Maximizing preload and afterload, while avoiding increases in contractility or heart rate, is the critical focus in treating acute hypotension. Intravenous vasoconstrictors, such as phenylephrine, can also reverse this dangerous situation. Beta blockade can also be useful in combination with the vasoconstrictor as it dampens contractility and improves preload by prolonging the diastolic filling period.

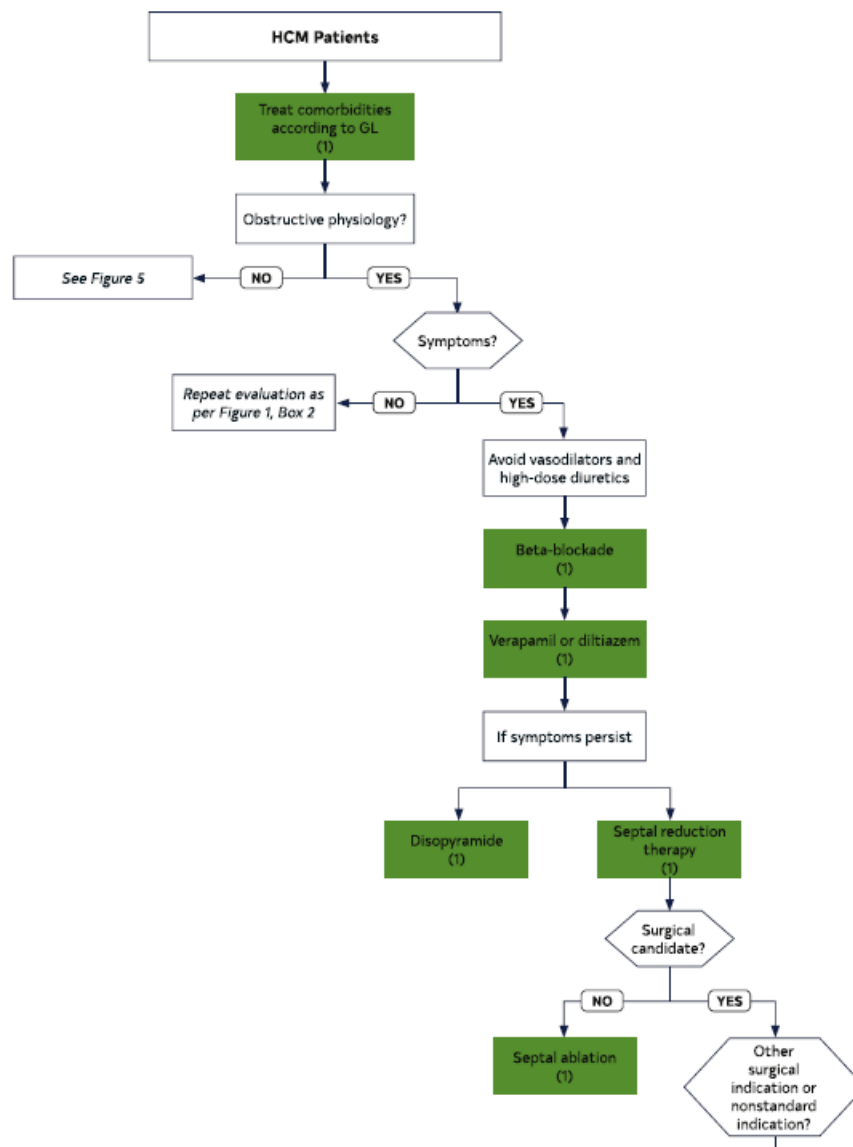
5. In the presence of signs or symptoms of congestion, cautious use of low-dose diuretics may provide some symptom relief. Aggressive diuresis can be problematic, as decreasing the preload can augment LVOTO.

6. Caution should be exercised when introducing therapies in patients with HCM who will be treated for coexisting conditions. Some medications can cause or worsen symptoms related to LVOTO. Examples include the use of diuretics and vasodilators to treat hypertension or protect renal function. Those medications can be used in asymptomatic patients. However, if symptoms are present, or emerge after the initiation of the medication, it may be necessary to up-titrate medications being used for obstructive HCM or consider alternative therapies for the comorbid condition. As a result, positive inotropic agents, pure vasodilators, and high-dose diuretics can be considered relatively contraindicated in patients with symptomatic obstructive HCM.

7. Although verapamil and diltiazem can be very effective medications to relieve symptoms attributable to LVOTO, in some patients, they have been reported to have a more prominent vasodilatory action. This afterload-reducing effect can be particularly dangerous in patients with very high resting gradients (>80 to 100 mm Hg) and signs of congestive heart failure. There are several reports of life-threatening bradycardia and hypotension in newborns of <6 weeks of age who have received intravenous verapamil for supraventricular tachycardia (14). However, verapamil has been found to be efficacious and well tolerated when administered to older infants and children with HCM in controlled conditions (15).

## Management of Symptoms in Patients with HCM

**FIGURE 4** Management of Symptoms in Patients With HCM



### Referenzen

1. Cohen LS, Braunwald E. Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation*. 1967;35: 847–51.
2. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, et al. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:804–11.
3. Stenson RE, Flamm MD Jr., Harrison DC, et al. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*. 1973;31:763–73.
4. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;64:787–96.
5. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, et al. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979;60:1208–13.
6. Toshima H, Koga Y, Nagata H, et al. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J*. 1986; 27:701–15.
7. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1251–8.

8. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with bblockade or verapamil. *Circ Heart Fail.* 2013;6:694– 702.
9. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005152.
10. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, et al. Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66: 1307–8.
11. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114:2232–9.
12. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:470–6.
13. Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs. *Am J Cardiol.* 1962;10: 489–95.
14. Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R, et al. Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. *Arch Cardiovasc Dis.* 1987;62:1265–6.
15. Moran AM. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young.* 1998;8: 310–9.

#### **Limitationen**

There have been few clinical trials, particularly RCTs, in HCM. Thus, many of the recommendations put forth in this guideline are based on data from observational studies or expert opinion. More data are needed to identify strategies to improve functional capacity (particularly in symptomatic patients with nonobstructive HCM), to attenuate disease progression, and to reduce adverse outcomes. RCTs are challenging in this population, because of very low overall event rates and a slow rate of disease progression in most patients. As such, there is a clear need for novel trial designs and specific patient-reported outcome tools to rigorously assess impact of new therapies on meaningful endpoints, including quality of life- and sex-based differences among patients with HCM.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, Mai 2023) am 02.05.2023

#	Suchfrage
#1	[mh "cardiomyopathy, hypertrophic"]
#2	[mh ^"death, sudden, cardiac"]
#3	[mh "Ventricular Outflow Obstruction"]
#4	(cardiomyopath*):ti,ab,kw AND (hypertrophic OR obstructive OR ventricular OR inherited OR familial OR congenital OR hereditary):ti,ab,kw
#5	(HOCM* OR HCM OR oHCM OR "asymmetric septal hypertrophy" OR "asymmetric septal hypertrophies" OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenosis" OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenoses" OR IHSS):ti,ab,kw
#6	(sudden AND cardiac):ti,ab,kw AND (death OR arrest):ti,ab,kw
#7	(ventricular NEAR/2 outflow NEAR/2 obstruction):ti,ab,kw
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between May 2018 and May 2023, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 02.05.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für die Suche nach Population Kinder in PubMed, Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 13.05.2022*

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mh]
2	death, sudden, cardiac[majr:noexp]
3	Ventricular Outflow Obstruction[mh]
4	cardiomyopath*[tiab] AND (hypertrophic[tiab] OR obstructive[tiab] OR ventricular[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab] OR congenital[tiab] OR hereditary[tiab])
5	HOCM*[tiab] OR HCM[tiab] OR oHCM[tiab] OR "asymmetric septal hypertroph*" [tiab] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenos*" [tiab] OR IHSS[tiab]
6	Sudden[tiab] AND cardiac[tiab] AND (death[tiab] OR arrest[tiab])
7	"ventricular outflow obstruction"[tiab:~2]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	adolesc*[tiab] OR babies[tiab] OR baby*[tiab] OR boy[tiab] OR boyhood*[tiab] OR boys[tiab] OR child*[tiab] OR girl[tiab] OR girlhood*[tiab] OR girls[tiab] OR infan*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR minors*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new-born[tiab] OR newborn*[tiab] OR NICU[tiab] OR NICUs[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR perinat*[tiab] OR PICU[tiab] OR PICUs[tiab]

#	Suchfrage
	OR postmatur*[tiab] OR postmenarch*[tiab] OR post menarch*[tiab] OR postnat*[tiab] OR postneonat*[tiab] OR preadolesc*[tiab] OR premenarch*[tiab] OR pre menarch*[tiab] OR prematur*[tiab] OR prepuberty*[tiab] OR prepubescen*[tiab] OR preschool*[tiab] OR preterm*[tiab] OR puberty[tiab] OR pubescen*[tiab] OR teen*[tiab] OR toddler*[tiab] OR under-age[tiab] OR under-aged[tiab] OR underag*[tiab] OR young*[tiab] OR youth*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh] OR young adult[mh] OR puberty[mh] OR pediatrics[mh]
10	#8 AND #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR (predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Systematic Reviews in PubMed am 09.05.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mj]
2	death, sudden, cardiac[majr:noexp]
3	Ventricular Outflow Obstruction[mj]

#	Suchfrage
4	cardiomyopath*[ti] AND (hypertrophic[ti] OR obstructive[ti] OR ventricular[ti] OR inherited[ti] OR familial[ti] OR congenital[ti] OR hereditary[ti])
5	HOCM*[ti] OR HCM[ti] OR oHCM[ti] OR "asymmetric septal hypertroph*" [ti] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenos*" [ti] OR IHSS[ti]
6	Sudden[ti] AND cardiac[ti] AND (death[ti] OR arrest[ti])
7	"ventricular outflow obstruction" [ti:~2]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti]))) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 02.05.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mh]
2	death, sudden, cardiac[majr:noexp]
3	Ventricular Outflow Obstruction[mj]



#	Suchfrage
4	cardiomyopath*[tiab] AND (hypertrophic[tiab] OR obstructive[tiab] OR ventricular[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab] OR congenital[tiab] OR hereditary[tiab])
5	HOCM*[tiab] OR HCM[tiab] OR oHCM[tiab] OR "asymmetric septal hypertroph*" [tiab] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*" [tiab] OR IHSS[tiab]
6	Sudden[ti] AND cardiac[ti] AND (death[ti] OR arrest[ti])
7	"ventricular outflow obstruction"[ti:~2]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.05.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al.** 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):e159-e240.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

## Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-123-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	8. Juni 2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

Indikation
Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III) bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<b>Allgemeinmaßnahmen</b> Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) sollten ein Volumenmangel bzw. eine Dehydratation vermieden werden, die zu einer Zunahme der linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion führen. Ein normales Körpergewicht ist anzustreben. Auf einen exzessiven Alkoholkonsum sollte verzichtet werden (1).
<b>Medikamentöse Therapie</b> Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer HOCM kommen zur Reduktion der linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion folgende Medikamente zum Einsatz:
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nicht vasodilatierende Betablocker</b> in der maximal tolerierten Dosis bzw. in einer Dosis, welche die linksventrikuläre Ausflussbahnobstruktion ausreichend reduziert und zur Besserung der klinischen Symptomatik führt (Empfehlungsgrad I B) (1;2).</li><li>• <b>Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp</b>, wenn Betablocker nicht ausreichend effektiv oder kontraindiziert sind:<ul style="list-style-type: none"><li>– Verapamil, Beginn mit 3 x 40 mg/Tag, Maximaldosis 480 mg/Tag (Empfehlungsgrad I B) (1;2),</li><li>– Diltiazem, Beginn mit 3 x 60 mg/Tag, Maximaldosis 360 mg/Tag (Empfehlungsgrad IIa C (1) bzw. I C (2)).</li></ul></li><li>• <b>Disopyramid</b> in Kombination mit einem nicht vasodilatierenden Betablocker oder einem Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp, wenn diese Medikamente allein nicht ausreichend effektiv sind (Empfehlungsgrad I B für Betablocker und Verapamil (1;2), Empfehlungsgrad I B auch für Diltiazem (2)). Maximale Dosis von Disopyramid 400–600 mg, wegen Verlängerung der QT-Zeit sind EKG-Kontrollen erforderlich. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen nicht vasodilatierende Betablocker oder Kalziumantagonisten</li></ul>

vom Nicht-Dihydropyridintyp kann auch eine Monotherapie mit Disopyramid erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb C) (1).

- **Schleifendiuretika oder Thiazid-Diuretika** sollten bei fortbestehender Dyspnoe nur in niedriger Dosierung gegeben werden, um eine Hypovolämie mit Zunahme der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion zu vermeiden (Empfehlungsgrad 2b C) (1;2).

Generell sollten vasodilatierende Medikamente wie Nitate und Phosphodiesterasehemmer, außerdem ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp sowie Digitalispräparate gemieden werden, da sie die linksventrikuläre Ausflussbahnostruktion verstärken können (Empfehlungsgrad 2b C) (1;2).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

### **Invasive Therapie der HOCM**

Eine invasive Therapie kann überlegt werden bei einer Ausflussbahnostruktion  $\geq 50$  mmHg trotz einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz NYHA III-IV (Empfehlungsgrad I B) und/oder rezidivierenden Synkopen unter Belastung (Empfehlungsgrad IIa C). Die Eingriffe sollten in darauf spezialisierten Zentren erfolgen (Empfehlungsgrad I C) (1).

- **DDD-Schrittmacher mit Programmierung einer kurzen AV-Überleitungszeit** zur Reduktion der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie (Empfehlungsgrad IIb C) (1).  
Bei Patientinnen und Patienten mit einer ICD-Indikation sollte ein 2-Kammer-ICD implantiert werden mit Programmierung einer kurzen AV-Überleitungszeit (Empfehlungsgrad IIb C (1) bzw. IIa B (2)).  
Die Schrittmachertherapie mit kurzer AV-Überleitungszeit ist eine unterschätzte und zu wenig genutzte Therapieoption (3;4).
- **Myektomie septal nach Morrow.** Dieser chirurgische Eingriff sollte insbesondere dann erfolgen, wenn assoziierte kardiale Befunde vorliegen, die eine Operation erfordern (z. B. Herzklappenfehler, schwere koronare Herzerkrankung, Anomalie der Papillarmuskeln), (Empfehlungsgrad I C (1) bzw. I B (2)).
- **Alkohol-Septum-Ablation** indiziert insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hohem OP-Risiko. Im Vergleich zur Myektomie höhere Rate an AV-Blockierungen und höhere Rest-Gradienten.

### **Spezielle Therapieindikationen**

- **Implantation eines ICD** indiziert bei überlebtem plötzlichem Herztod und rezidivierenden ventrikulären Tachykardien mit Synkopen und/oder hämodynamischer Beeinträchtigung (Empfehlungsgrad I B) (1). Bei einem 5-Jahres-Risiko  $\geq 6$  % für einen plötzlichen Herztod gemäß dem Risk-Score sollte eine ICD-Implantation erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa B) (1).

*Referenzliste:*

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al.: 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-2779.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA et al.: 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 3022-3055.
3. Daubert C, Gadler F, Mabo P, Linde C: Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update and future directions. *Europace* 2018; 20: 908-920.
4. Javidgonbadi D, Abdon NJ, Andersson B et al.: Short atrioventricular delay pacing therapy in young and old patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: good long-term results and a low need for reinterventions. *Europace* 2018; 20: 1683-1691.

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-123-z

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	DGf Kardiologie (DGK) DGf Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-erkrankungen (DGPR) DGf Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie (DGTHG)
Datum der Erstellung	31. Mai 2023

<b>Indikation</b>
Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III) bei Erwachsenen
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste monogenetisch bedingte strukturelle kardiale Erkrankung. Bei bis zu 70% der betroffenen HCM-Patienten findet sich eine in Ruhe oder bei Provokation auftretende Obstruktion im linken Ventrikel (HOCM), deren Ausprägung abhängig ist von der zugrunde liegenden Hypertrophie, einer molekular zugrundeliegenden Hyperkontraktilität, Veränderungen der Mitralklappe und auch klinischen Alltagssituationen (1). Das klinische Erscheinungsbild der HCM variiert stark. Die Patienten können völlig asymptomatisch sein und werden zufällig entdeckt. Ein Hauptgrund für die klinischen Symptomatik stellt die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts dar. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass die Obstruktion die Symptomatik (Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Synkopen) und die Prognose der Patienten (plötzlicher Herztod bei jungen Patienten, Tod durch Herzinsuffizienz und Schlaganfall bei höherem Lebensalter) ungünstig beeinflusst. Oft treten die Symptome zunächst bei Belastung auf. Anzumerken ist ferner, dass die betroffenen Patienten durch die Chronizität der Erkrankung häufig subjektive Einschränkungen im Berufs- und Alltagsleben erst sehr spät wahrnehmen, obwohl es bereits zu objektivierbaren deutlichen Leistungsminderungen gekommen ist. Neuere Daten legen nahe, dass Frauen mit HCM eine schlechtere Prognose haben als Männer und zudem die Indikationsstellung zur weiterführenden Therapie ein Jahrzehnt später als bei Männern, bei dann oft weiter fortgeschrittener Erkrankung, gestellt wird (2, 3). Eine auf moderatem Training basierende kardiologische Rehabilitation sollte bei HOCM individuell erwogen werden (4, 5).</p> <p>Therapieziele sind, neben der Verhinderung des plötzlichen Herztodes, die Senkung des linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) -Gradienten und damit eine Linderung der Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen), sowie eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.</p>

Dieses wird in erster Linie durch eine empirische medikamentöse, negativ inotrope Therapie angestrebt. In Deutschland stehen hierfür zwei Substanzgruppen zur Verfügung. Festzuhalten ist, dass eine Prognoseverbesserung und eine Senkung des Risikos des plötzlichen Herztodes bisher durch keine medikamentöse Therapie erzielt werden konnte. Weiterhin handelt es sich um Expertenempfehlungen (Evidenzgrad B und C) und meist kleine, nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien (6):

1. Nicht-vasodilatierende Betablocker bis zur maximal tolerierten Dosis (oft limitiert durch eine induzierte Bradykardie) erzielen einen Gradienten-reduzierenden Effekt in Ruhe-, insbesondere aber auch bei belastungsinduzierten Gradienten (7). In kleineren Studien wurde auch eine symptomatische Verbesserung, vereinzelt auch eine prognostische Verbesserung beschrieben (8). Allerdings fehlen prospektive randomisierte Vergleichsstudien. Zudem sind gerade die oftmals jungen Patienten/innen durch eine hohe Betablockertherapie belastet, da in dieser Altersgruppe Potenzstörungen und depressive Veränderungen als stark einschränkend empfunden werden. So ist bei einer relevanten Anzahl eine zufriedenstellende Therapiedosis oft nicht erzielbar.
2. Bei Kontraindikationen einer Betablockertherapie oder Nebenwirkungen kommen Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ zum Einsatz. In kleinen Studien wurden hämodynamische und symptomatische Verbesserungen beschrieben. Allerdings müssen beim Einsatz von Verapamil mögliche Gradienten- und damit symptomsteigernde Wirkungen bedacht werden.
3. In Deutschland nicht zugelassen, aber in der Leitlinie der ESC 2014 empfohlen wird bei unzureichender Effektivität der Betablocker-Therapie die additive Gabe des Klasse IA Antiarrhythmikums Disopyramid, welches durch seinen negativ inotropen Effekt eine Gradientenreduktion bewirkt, so dass in einigen Fällen invasive Therapiemaßnahmen nicht notwendig sind (9). Befürchtete pro-arrhythmische Effekte wurden bei der HOCM nicht systematisch beobachtet, die Eindosierung sollte unter (stationären) klinischen Bedingungen erfolgen (10).
4. Aktuelle Daten zeigen, dass ein neuer Wirkstoff (Mavacamten), der selektiv und reversibel die kardiale Myosin-ATPase hemmt, eine mögliche Therapieoption bei symptomatischer HOCM, NYHA-Klasse II-III zur Verbesserung der Funktionsfähigkeit und der Symptome darstellt. Diese medikamentöse Therapieoption ist durch die *Food and Drug Administration* (FDA) im Jahr 2022 in den USA zugelassen, allerdings in Deutschland und Europa nur im Rahmen von klinischen Studien erhältlich. In der EXPLORER-HCM Studie führte im Vergleich zu Placebo die Anwendung von Mavacamten bei Patienten mit HOCM, einem LVOT-Gradienten von mindestens 50 mmHg und einer LVEF  $\geq 55\%$ , zu einem verringerten LVOT-Gradienten in Ruhe und nach Belastung, einer Verbesserung der NYHA-Klassifikation und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus war die Anwendung von Mavacamten bei Patienten mit HOCM auch mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität anhand verschiedener gesundheitsbezogener Lebensqualitätsindizes verbunden (11, 12).

Bei unzureichendem Effekt der medikamentösen Therapie (o.g. Punkte 1-2) hinsichtlich einer Beschwerde- und LVOT-Gradientenreduktion ( $\geq 50$  mmHg in Ruhe oder durch Provokation) wird eine Septumreduktionstherapie entweder mittels operativer Myektomie oder transkoronarer Alkoholablation/perkutaner Septumablation (PTSMA bzw. TASH) durchgeführt. Dies trifft nach den ESC 2014 Leitlinien (6) auf Patienten im Stadium NYHA III-IV oder mit rezidivierenden Synkopen nach Belastung zu. Frühere Krankheitsstadien sind aktuell nicht zur Septumreduktionstherapie empfohlen. Durch beide Verfahren kann eine effektive Gradientenreduktion und somit symptomatische Verbesserung bei ungefähr 90-95% der behandelten Patienten erreicht werden. Die Wahl und Durchführung des Therapieverfahrens sollte in einer spezialisierten Klinik durch ein

multidisziplinäres HCM-Team und durch einen erfahrenen Kardiologen/Kardiochirurgen erfolgen. Aktuell ist sie im Wesentlichen von der individuellen Erfahrung der behandelnden Kardiologen und Kardiochirurgen abhängig. Randomisierte Studien zum Vergleich beider Therapieverfahren fehlen. Allerdings gibt es Kriterien, nach denen das eine oder andere Verfahren bevorzugt eingesetzt werden sollte wie unten detailliert aufgeführt (13).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Prinzipiell sollte differentialdiagnostisch geklärt werden, ob bei den Patienten eine genetisch bedingte, sarkomerische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie oder eine (Pseudo)Hypertrophie anderer Ursache wie z.B. TTR-Amyloidose, Morbus Fabry etc. zugrunde liegt. Für letztere stehen bereits spezifische Therapien zur Verfügung, wobei bei der am häufigsten auftretenden sarkomerisch bedingten Form bisher keine spezifischen in Deutschland und Europa zugelassenen medikamentösen Therapien zur Verfügung stehen. Eine neuartige Therapieoption, direkt am Sarkomer einzugreifen, stellt der unter Punkt 4 genannte neue Wirkstoff dar, der selektiv und reversible die kardiale Myosin-ATPase hemmt und damit direkt auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der obstruktiven HCM zielt (14).

Die Therapieentscheidung wird aufgrund von Expertenerfahrungen getroffen, kontrollierte randomisierte Studien zum Vergleich der beiden medikamentösen Therapiearme stehen nicht zur Verfügung (Evidenzgrade C). Der therapeutische Effekt ist dabei auch für Experten nicht einfach vorherzusagen. Aktuell wird bei der medikamentösen Therapieentscheidung meist primär die Gabe eines Betablockers erfolgen. Dieses ist insbesondere bei Patienten mit ausschließlich belastungsinduzierten Gradienten der Fall. Bei unzureichendem Ansprechen, Kontraindikationen gegen Betablocker, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, und auch ausgeprägter diastolischer Dysfunktion kommen Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ zum Einsatz. In einigen spezialisierten Zentren werden auf Einzelfallebene genetische Informationen zur Entscheidung herangezogen, diese Daten basieren aber auf kleinen Beobachtungsstudien von asymptomatischen HCM-Mutationsträgern (15).

Bei Versagen der medikamentösen Therapie entscheiden morphologische Kriterien der zugrunde liegenden HOCM (Lokalisation und Ausmaß der Hypertrophie, Lokalisation der Obstruktion, Morphologie und Veränderungen der Mitralklappe, Koronaranatomie) sowie klinische Kriterien (kardiale und nicht kardiale Begleiterkrankungen, Alter, NYHA-Klasse) über das zu wählende Gradienten reduzierende Verfahren (13). Da die HOCM eine Erkrankung mit einer hohen Variabilität in Klinik und Morphologie ist, sollte die Entscheidung für das zu wählende Verfahren immer in einem interdisziplinären HCM-Team erfolgen. Dieses sollte idealerweise aus einem HCM-erfahrenen klinischen Kardiologen, einem Genetiker, einem HOCM erfahrenen interventionellen Kardiologen und einem HOCM-erfahrenen Kardiochirurgen bestehen. In der folgenden Tabelle sind die Entscheidungskriterien aufgeführt (16).



Tab. Morphologische und klinische Kriterien bei der differentialtherapeutischen Entscheidung zum gradienten-reduzierenden Verfahren bei unzureichendem Erfolg der medikamentösen Therapie (Modifiziert nach Batzner<sup>2</sup>)

	Operative Myektomie	Perkutane Alkohol Septumablation
Lokalisation der Obstruktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subvalvulär</li> <li>• Mittventrikulär</li> <li>• Apikal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subvalvulär</li> <li>• Mittventrikulär</li> </ul>
Ausmaß der Hypertrophie	Auch Hypertrophie >30 mm	Hypertrophie bis 30 mm
Mitralklappeninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht SAM-abhängig</li> <li>• SAM-abhängig</li> </ul>	SAM-abhängig
Weitere kardiale behandlungsbedürftige Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subvalvuläre Membran</li> <li>• Aortenklappenstenose</li> <li>• Koronare Mehrgefäßerkrankung</li> <li>• Seltene, interventionell nicht angehbare Erkrankungen</li> </ul>	Koronare Eingefäßerkrankung
Alter der Patienten	Jedes Alter	Jugendliche und Erwachsene
Hämodynamischer Erfolg	Sofort	Bis zu 3-12 Monate
Komplexität des Eingriffs	Eingriff mit HLM	Weniger invasiv
Postprozedurales Schrittmacherrisiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-10%</li> <li>• Bis 50% bei präexistentem Rechtsschenkelblock</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10%</li> <li>• Bis 50% bei präexistentem Linksschenkelblock</li> </ul>
Therapieerfahrung	Seit >60 Jahren	Seit >25 Jahren
Strukturelle Verfügbarkeit	Klein, wenige Zentren mit Erfahrung	Groß, aber wenige Zentren mit großer Erfahrung

#### Referenzliste:

1. Geske JB, Ommen SR, and Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart failure*. 2018;6(5):364-75.
2. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO, Miller VM, Nishimura RA, Oh JK, Schaff HV, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *European Heart Journal*. 2017;38(46):3434-40.
3. Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, and Seggewiss H. Sex-related differences in symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy – Time for a new definition? *International Journal of Cardiology*. 2021;328(117-21).
4. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, Tome Esteban MT, Ho CY, Abraham R, Balaji S, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA cardiology*. 2023.
5. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Sabater-Molina M, Oliva-Sandoval MJ, Gimeno JR, and Bonacasa B. Current therapies for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *ESC heart failure*. 2023;10(1):8-23.
6. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
7. Nistri S, Olivotto I, Maron MS, Ferrantini C, Coppini R, Grifoni C, Baldini K, Sgalambro A, Cecchi F, and Maron BJ.  $\beta$  Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):715-9.

8. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ, Schaufelberger M, and Östman-Smith I. Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. *Open heart*. 2019;6(1):e000963.
9. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, and Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251-8.
10. Coppini R, Ferrantini C, Pioner JM, Santini L, Wang ZJ, Palandri C, Scardigli M, Vitale G, Sacconi L, Stefano P, et al. Electrophysiological and Contractile Effects of Disopyramide in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(7):795-813.
11. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
12. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, Waldman CB, Zhang D, Sehnert AJ, and Heitner SB. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Heart failure*. 2020;13(6):e006853.
13. Pelliccia F, Seggewiss H, Cecchi F, Calabrò P, Limongelli G, Alfieri O, Ferrazzi P, Yacoub MH, and Olivotto I. Septal Ablation Versus Surgical Myomectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):165.
14. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H, Rogers CS, Gorham JM, Wong FL, Morck MM, et al. Deciphering the super relaxed state of human  $\beta$ -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(35):E8143-e52.
15. Ho Carolyn Y, Lakdawala Neal K, Cirino Allison L, Lipshultz Steven E, Sparks E, Abbasi Siddique A, Kwong Raymond Y, Antman Elliott M, Semsarian C, González A, et al. Diltiazem Treatment for Pre-Clinical Hypertrophic Cardiomyopathy Sarcomere Mutation Carriers. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(2):180-8.
16. Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, and Seggewiß H. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(4):47-53.