



**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: 2024-B-274 Aficamten**

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

**Aficamten**

**symptomatische obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie bei Erwachsenen**

**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

Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
- Mavacamten (Beschluss vom 01. Februar 2024)

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:	
Aficamten	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> „Aficamten ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (oHCM).“
Mavacamten C01EB24 Camzyos®	CAMZYOS wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II – III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM)  [FI Camzyos, Stand: 07/2024]
Propranolol C07AA05 z.B. Propranolol Puren® 10 mg Filmtabletten und 40 mg Filmtabletten	- Angina pectoris - Hypertonie - Langzeitprophylaxe von Myokardinfarkt nach Genesung von einem akuten Myokardinfarkt - <b>Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie</b> - Essentieller Tremor - Supraventrikuläre Herzrhythmusstörung - Ventrikuläre kardiale Arrhythmien [...]  [FI Propranolol Puren, Stand: 02/2024]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2024-B-274 (Aficamten)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 26. November 2024

## **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.....	13
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 von Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (oHCM).

*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.

Die Erstrecherche wurde am 09.05.2020 durchgeführt, die folgende am 13.11.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1624 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., 2024 [1].**

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

2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

The “2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy” provides recommendations to guide clinicians in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy.

#### **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:

- Search was conducted from September 14, 2022, to November 2022, and included literature published between 2013 and 2022.
- Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Agency for Healthcare Research and Quality

## LoE/GoR:

**Table 3. Applying American College of Cardiology/American Heart Association 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> Benefit >>> Risk  <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> Benefit >> Risk  <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 (Randomized)</b> <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> Benefit ≥ Risk  <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 (Nonrandomized)</b> <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> Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only)  <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 (Limited Data)</b> <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> Risk > Benefit  <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 (Expert Opinion)</b> <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 May 23, 2023, during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables, where appropriate.
- Ommen SR et al., 2020: Recommendations from the “2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy” have been updated with new evidence to guide clinicians.

## Empfehlungen

### 8. MANAGEMENT OF HCM

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

##### 8.1.1. Pharmacological Management of Symptomatic Patients With Obstructive HCM

Recommendations for Pharmacological Management of Symptomatic Patients With Obstructive HCM		
Referenced studies that support the recommendations are summarized in the <a href="#">Online Data Supplement</a> .		
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. <sup>1-3</sup>

Recommendations for Pharmacological Management of Symptomatic Patients With Obstructive HCM (Continued)		
COR	LOE	Recommendations
1	B-NR†	2. In patients with obstructive HCM and symptoms* attributable to LVOTO, for whom beta blockers are ineffective or not tolerated, substitution with nondihydropyridine calcium channel blockers (eg, verapamil,† diltiazem‡) is recommended. <sup>4-6</sup>
	C-LD‡	
1	B-R	3. For patients with obstructive HCM who have persistent symptoms* attributable to LVOTO despite beta blockers or nondihydropyridine calcium channel blockers, adding a myosin inhibitor (adult patients only), or disopyramide (in combination with an atrioventricular nodal blocking agent), or SRT performed at experienced centers,§ is recommended. <sup>7-14</sup>
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. <sup>15</sup>
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 (eg, 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 (eg, >100 mm Hg), as well as all children <6 weeks of age, verapamil is potentially harmful. <sup>4,16</sup>

\*Symptoms include effort-related dyspnea or chest pain and occasionally other

exertional symptoms (eg, syncope, near syncope) that are attributed to LVOTO and interfere with everyday activity or quality of life. †Symbol corresponds to the Level of Evidence for verapamil. ‡Symbol corresponds to the Level of Evidence for diltiazem. §Comprehensive or primary HCM centers with demonstrated excellence in clinical outcomes for these procedures (Tables 4 and 5).

#### **Hintergrundinformationen**

The principal role of pharmacological therapy targeted at the dynamic LV obstruction is that of symptom relief because no convincing data are available to suggest that pharmacological 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, mavacamten (a cardiac myosin inhibitor), 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 (eg, 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 pharmacological 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 symptom benefit is observed, but failure of beta-blockade should not be declared until demonstrated physiologic evidence of beta-blockade (ie, suppression of resting heart rate) is reported.<sup>1–3</sup>
- 2. Diltiazem and verapamil both have been demonstrated to provide relief of symptoms in patients with obstructive HCM. 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<sup>4–6</sup>; however, these may have a role in management of concomitant hypertension.
- 3. Patients with HCM who do not respond to first-line therapy are candidates for escalation of therapy, including cardiac myosin inhibitors (eg, mavacamten) (in adult patients only), disopyramide, and SRT when performed by experienced operators in comprehensive HCM centers (Tables 4 and 5). The choice among these options should be approached through a comprehensive discussion with the patient that includes the success rates, benefits, and risks of each of the options. Mavacamten is a cardiac myosin inhibitor and has been shown to improve LVOT gradients, symptoms, and functional capacity in 30% to 60% of patients with obstructive HCM.<sup>13,14</sup> In the United States, a risk evaluation and mitigation strategy is required due to the observed decrease in LVEF <50% in 5.7% of patients attributable solely to the drug, but as high as 7% to 10% of patients when other extenuating clinical conditions are considered that nevertheless may also result in temporary discontinuation.<sup>14,17</sup> Disopyramide has also been shown to provide symptomatic benefit in patients with obstructive HCM who have failed first-line therapy.<sup>7–9</sup> Because 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 (eg, beta blocker, verapamil, or diltiazem). SRT, when performed by experienced operators in comprehensive HCM centers (Tables

4 and 5), is very effective for relieving LVOTO and can be used instead of mavacamten or disopyramide.<sup>10–12</sup>

- 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.<sup>15</sup>
- 5. When signs or symptoms of congestion are observed, 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 used 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 uptitrate 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 (>80-100 mm Hg) and signs of congestive HF. Several reports have been published of lifethreatening bradycardia and hypotension in newborns of <6 weeks of age who have received intravenous verapamil for supraventricular tachycardia.<sup>16</sup> However, verapamil has been found to be efficacious and well tolerated when administered

### 8.1.2. Invasive Treatment of Symptomatic Patients With Obstructive HCM

<b>Recommendations for Invasive Treatment of Symptomatic Patients With Obstructive HCM</b> Referenced studies that support the recommendations are summarized in the <a href="#">Online Data Supplement</a> .		
COR	LOE	Recommendations
1	B-NR	1. In patients with obstructive HCM who remain symptomatic despite GDMT, SRT in eligible patients,* performed at experienced HCM centers,† is recommended for relieving LVOTO (Tables 4 and 5). <sup>1-3</sup>
1	B-NR	2. In symptomatic patients with obstructive HCM who have associated cardiac disease requiring surgical treatment (eg, associated anomalous papillary muscle, markedly elongated anterior mitral leaflet, intrinsic mitral valve disease, multivessel CAD, valvular aortic stenosis), surgical myectomy, performed at experienced HCM centers,† is recommended (Tables 4 and 5). <sup>4-7</sup>
1	C-LD	3. In adult patients with obstructive HCM who remain severely symptomatic, despite GDMT and in whom surgery is contraindicated or the risk is considered unacceptable because of serious comorbidities or advanced age, alcohol septal ablation in eligible patients,* performed at experienced HCM centers,† is recommended (Tables 4 and 5). <sup>8-10</sup>
2b	B-NR	4. In patients with obstructive HCM, earlier (NYHA class II) surgical myectomy performed at comprehensive HCM centers (Tables 4 and 5) may be reasonable in the presence of additional clinical factors, including <sup>3,11-22</sup> : a. Severe and progressive pulmonary hypertension thought to be attributable to LVOTO or associated MR; b. Left atrial enlargement with ≥1 episodes of symptomatic AF; c. Poor functional capacity attributable to LVOTO as documented on treadmill exercise testing; d. Children and young adults with very high resting LVOT gradients (>100 mm Hg).
2b	C-LD	5. For symptomatic patients with obstructive HCM, SRT in eligible patients,* performed at experienced HCM centers† (Tables 4 and 5), may be considered as an alternative to escalation of medical therapy after shared decision-making including risks and benefits of all treatment options. <sup>1,10,22-25</sup>
3: Harm	C-LD	6. For patients with HCM who are asymptomatic and have normal exercise capacity, SRT is not recommended. <sup>13,21</sup>
3: Harm	B-NR	7. For symptomatic patients with obstructive HCM in whom SRT is an option, mitral valve replacement should not be performed for the sole purpose of relief of LVOTO. <sup>26,27</sup>

\*General eligibility criteria for septal reduction therapy: (a) clinical: severe dyspnea or chest pain (usually NYHA functional class III or class IV), or occasionally other exertional

symptoms (eg, syncope, near syncope), when attributable to LVOTO, that interferes with everyday activity or quality of life despite optimal medical therapy; (b) hemodynamic: dynamic LVOT gradient at rest or with physiologic provocation with approximate peak gradient of  $\geq 50$  mm Hg, associated with septal hypertrophy and SAM of mitral valve; and (c) anatomic: targeted anterior septal thickness sufficient to perform the procedure safely and effectively in the judgment of the individual operator. †Comprehensive or primary HCM centers with demonstrated excellence in clinical outcomes for these procedures (Tables 4 and 5).

#### **Hintergrundinformationen**

SRT is generally reserved for drug-refractory symptoms and should be performed in experienced HCM centers.<sup>28</sup> Transaortic extended septal myectomy (ESM) is an appropriate treatment for the broadest range of patients and allows gradient relief at any level within the ventricle,<sup>29–31</sup> with a mortality rate of  $<1\%$  and clinical success  $>90\%$  to  $95\%$ .<sup>1,24,27,32–39</sup>

Successful ESM eliminates or reduces SAM-mediated MR and its consequences.<sup>27,32,40,41</sup> Longterm survival after ESM is similar to an age-matched general population. Recurrent outflow tract obstruction is rare after ESM.<sup>42–44</sup> ESM is especially advantageous

when associated cardiac disease or associated papillary muscle abnormalities are present.<sup>4,37,45</sup>

In HCM centers with experienced interventional teams, alcohol septal ablation is also associated with a low procedural mortality rate ( $<1\%$ ) but requires appropriate coronary anatomy. Alcohol septal ablation avoids sternotomy, has a shorter hospital stay, and is advantageous when frailty or comorbidities increase the risk of ESM. Alcohol septal ablation is less effective with gradients  $\geq 100$  mm Hg and septal thickness  $\geq 30$  mm<sup>9,46</sup> and is associated with greater risk of permanent pacemaker and greater need for repeat intervention for residual obstruction.<sup>8–10</sup> Although 5-year survival is similar between alcohol septal ablation and myectomy,<sup>8,9,47,48</sup> at 10 years of follow-up, survival is lower with alcohol septal ablation compared with ESM.

#### **Recommendation-Specific Supportive Text**

- 1. Generally, SRT performed by experienced operators in comprehensive centers (Tables 4 and 5) is contemplated when patients continue to have severe symptoms despite optimal medical therapy or intolerant adverse effects from medical therapy.<sup>1</sup> SRT with either surgical myectomy or alcohol septal ablation is rarely indicated for the asymptomatic patient. Survival of patients with LVOTO is reduced compared with those without obstruction, and relief of obstruction may mitigate this incremental risk.<sup>2,3</sup> Currently, however, insufficient evidence is available to recommend SRT to improve patient survival as the only indication for the procedures. Highly symptomatic patients should be able to participate in a full discussion of all treatment options, including the success rates, benefits, and risks. If either of the procedures is unavailable for the patient at their primary cardiology practice, referral to more comprehensive HCM centers is encouraged because the literature demonstrates a volume-outcome relationship. The classic approach of transaortic septal myectomy is potentially limited in infants and young children in whom the aortic annulus is small. In such instances, the modified Konno procedure has been reported to provide equally satisfactory long-term results for basal obstruction and a
  - transapical approach (or combined transaortic and transapical) for midventricular obstruction.<sup>49</sup>
- 2. In patients with symptomatic obstructive HCM who have associated cardiac disease requiring surgical treatment (eg, associated anomalous papillary muscle, markedly elongated anterior mitral leaflet, intrinsic mitral valve disease, CAD, valvular aortic stenosis), surgical myectomy performed by experienced operators provides the opportunity to correct all structural and anatomic issues with a single procedure. Similarly, for patients with paroxysmal AF, intraoperative pulmonary vein isolation or maze procedure can also be added to septal myectomy.<sup>50,51</sup>

- Transaortic septal myectomy adds little to the risk of other cardiac procedures, and relief of LVOTO will minimize the risk of hemodynamic instability early postoperatively.<sup>4–7</sup>
- 3. In adult patients with symptomatic obstructive HCM in whom surgery is contraindicated or the risk is considered unacceptably high because of serious comorbidities or advanced age, alcohol septal ablation when feasible and performed in experienced HCM centers (Tables 4 and 5) becomes the preferred invasive strategy for relief of LVOTO.<sup>8–10</sup>
- 4. Although most patients who undergo SRT are those with advanced symptoms (NYHA functional class III to class IV), select patients who report fewer symptoms but who have other evidence of significant hemodynamic impairment may be eligible for surgical myectomy at comprehensive HCM centers (Tables 4 and 5) to relieve the LVOTO and its sequelae. Data suggest that surgical myectomy can improve progressive pulmonary hypertension,<sup>11,12,52</sup> improve outcomes of those with marked exercise impairment,<sup>13</sup> atrial enlargement,<sup>14,15,53</sup> reverse left anterior descending artery disease,<sup>16,17,54</sup> and decrease rates of subsequent atrial<sup>54</sup> and ventricular arrhythmias.<sup>3,18,19</sup> Similar to the recommendations for patients with asymptomatic mitral valve disease, earlier surgery in patients with HCM should be limited to those comprehensive HCM centers with documented evidence of the highest success rates and lowest complication rates (ie, durable success is >90% with an expected mortality rate <1%) (Table 5).<sup>20</sup> Although successful alcohol septal ablation has been shown to improve new onset AF burden and NYHA functional class in those presenting with NYHA functional class II symptoms and thereby could be reasonably expected to offer similar benefits at comprehensive HCM centers, this must be balanced against the higher pacemaker and reintervention rates in this lower risk cohort.<sup>8,9,55–58</sup>
- 5. Some patients with obstructive HCM and severe symptoms might choose SRT as an alternative to escalation of medical management after being fully informed through shared decision-making about risks and benefits. Previously, SRT was reserved, appropriately, for the most symptomatic patients because a procedural mortality rate was 5% to 10%. This high mortality rate has been observed in the recent era in HCM centers with less experience with the operation.<sup>23</sup> In comprehensive HCM centers, procedural complication rates are very low, offering septal reduction to patients with significant limiting HF symptoms without waiting for progression to marked disability (ie, traditional NYHA functional class III and class IV) and can be seen as similar to offering early intervention in valvular heart disease in centers with demonstrated excellent outcomes.<sup>1,10,24,25</sup> However, symptoms and impaired quality of life may be perceived very differently by individual patients with HCM, underscoring the importance of shared decision-making in establishing the optimal timing for intervention.
- 6. No definitive data have been published to suggest benefit for SRT in adult patients with HCM who are asymptomatic with normal exercise tolerance or those whose symptoms are easily minimized on optimal medical therapy.<sup>13,21</sup>
- 7. Mitral valve replacement is more common in generalized HCM centers than in specialized HCM centers, and while valve replacement eliminates SAM and associated MR as well as the outflow tract gradient, the addition of mitral valve replacement with or without myectomy increases the hospital mortality rate (>10-fold) and length of hospitalization compared with patients undergoing isolated septal myectomy.<sup>26</sup> Further, when intervention on the valve at the time of myectomy is needed because of intrinsic mitral disease, every effort should be made to repair the valve because early and longterm mortality is worse in patients with prosthetic replacement compared with patients who have septal myectomy and mitral valve repair.<sup>27</sup>

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2024) am 11.11.2024

#	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	with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews und Leitlinien in PubMed am 11.11.2024

verwendete Suchfilter:

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

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

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

#	Suchfrage
	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 syntheses*[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 syntheses*[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 ("2019/11/01"[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])
13	Cardiomyopathy, Hypertrophic[mh]
14	cardiomyopath*[tiab] AND (hypertrophic[tiab] OR obstructive[tiab] OR ventricular[tiab] OR inherited[tiab] OR familial[tiab] OR congenital[tiab] OR hereditary[tiab])
15	HOCM*[tiab] OR HCM[tiab] OR oHCM[tiab] OR "asymmetric septal hypertroph*" [tiab] OR "idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*" [tiab] OR IHSS[tiab]
16	#2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #13 OR #14 OR #15
17	(#16) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
18	(#17) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
20	(#12) NOT (#19)

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.11.2024

- 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)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al.** 2024  
AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic  
Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of  
Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*  
2024;149(23):e1239-e1311.
- 
- [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.2016.01.021>

**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.: 2024-B-274

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	26. November 2024

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

<b>Indikation</b>
Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (oHCM)
<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><b>Diagnostik</b> Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie sollte differenzialdiagnostisch abgeklärt werden, ob eine genetisch bedingte hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOcm) mit Mutation in einem Sarkomer-Protein-kodierenden Gen vorliegt oder ob es sich um eine myokardiale Wandverdickung anderer Ursache handelt wie zum Beispiel eine genetisch bedingte Speicherkrankheit (u. a. Morbus Fabry) oder eine Amyloidose, da für einen Teil dieser Erkrankungen andere spezifische Therapien zur Verfügung stehen.</p> <p><b>Therapieziel</b> Therapieziele bei der HOcm sind eine Senkung des Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt, eine Besserung der klinischen Symptomatik mit Zunahme der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Verhinderung des plötzlichen Herztodes infolge maligner ventrikulärer Arrhythmien (1).</p> <p><b>Allgemeinmaßnahmen</b> Bei allen Patientinnen und Patienten mit einer HOcm sollten ein Volumenmangel bzw. eine Dehydratation vermieden werden, die zu einer Zunahme der linksventrikulären Ausflussbahn-obstruktion führen. Ein normales Körpergewicht ist anzustreben. Auf einen exzessiven Alkoholkonsum sollte verzichtet werden (1).</p> <p><b>Medikamentöse Therapie</b> Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer HOcm kommen zur Reduktion der linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion folgende Medikamente zum Einsatz:</p>

- **nicht vasodilatierende Betablocker** als Erstlinientherapie in der maximal tolerierten Dosis bzw. in einer Dosis, welche die linksventrikuläre Ausflussbahnostruktion ausreichend reduziert und zur Besserung der klinischen Symptomatik führt (Empfehlungsgrad I B) (1, 2)
- **Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp**, wenn Betablocker nicht ausreichend effektiv oder kontraindiziert sind:
  - Verapamil, Beginn mit 3 x 40 mg/Tag, Maximaldosis 480 mg/Tag (Empfehlungsgrad I B) (1, 2).
  - Diltiazem, Beginn mit 3 x 60 mg/Tag, Maximaldosis 360 mg/Tag (Empfehlungsgrad I B (1) bzw. I C (2)).
- **Disopyramid** in Kombination mit einem nicht vasodilatierenden Betablocker oder, falls nicht möglich, in Kombination mit einem Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp, wenn diese Medikamente allein nicht ausreichend effektiv sind (Empfehlungsgrad I B für eine Kombination mit Betablocker bzw. Verapamil oder Diltiazem) (1, 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 und Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp kann auch eine Monotherapie mit Disopyramid erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb C) (1). Disopyramid ist ein Antiarrhythmikum der Klasse IA, welches in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der American Heart Association empfohlen wird. Das Medikament ist aber in Deutschland nicht zugelassen.
- **Kardiale Myosin-ATPase-Inhibitoren** wie Mavacamten in Kombination mit einem Betablocker (oder, falls nicht möglich, in Kombination mit Verapamil oder Diltiazem) in der maximal tolerierten Dosis (Empfehlungsgrad IIa A (1) bzw. I B (2)). Die Therapie muß engmaschig überwacht werden mit regelmäßigen echokardiographischen Kontrollen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (1). Bei einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 50 % muß das Medikament pausiert werden; bei einem Wiederanstieg der Ejektionsfraktion über 50 % kann die Medikation in einer geringeren Dosis wiederaufgenommen werden. Persistiert die systolische Dysfunktion hingegen, soll der kardiale Myosin-ATPase-Inhibitor komplett abgesetzt werden (Empfehlungsgrad I B) (2). In symptomatischen HOCM-Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen nicht vasodilatierende Betablocker, Verapamil/Diltiazem und Disopyramid kann eine Monotherapie mit kardialen Myosin-ATPase-Inhibitoren erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa B) (1).
- **Schleifendiuretika oder Thiaziddiuretika** sollten bei fortbestehender Dyspnoe nur in niedriger Dosierung gegeben werden, um eine Hypovolämie mit Zunahme der linksventrikulären Ausflussbahnostruktion zu vermeiden (Empfehlungsgrad IIb C) (1, 2).
- Generell sollten vasodilatierende Medikamente wie Nitrate und Phosphodiesterase-Hemmer, außerdem ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp sowie Digitalispräparate möglichst gemieden werden, da sie die linksventrikuläre Ausflussbahnostruktion verstärken können (Empfehlungsgrad IIa C (1) bzw. IIb C (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**

Bei Fortbestehen eines hohen Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt und der klinischen Symptome trotz optimaler medikamentöser Therapie kommen folgende invasive Maßnahmen infrage.

- **DDD-Schrittmacher mit Programmierung einer kurzen, optimierten AV-Überleitungszeit** in Kombination mit einer optimalen medikamentösen Therapie zur Reduktion der linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion sollte vor einer Septumreduktionstherapie erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb C (1) zw. IIb B (3)). Die Schrittmachertherapie mit kurzer AV-Überleitungszeit ist eine unterschätzte und zu wenig genutzte Therapieoption (4, 5). Bei Patientinnen und Patienten mit einer ICD-Indikation sollte die Implantation eines Zweikammer-ICD erwogen werden mit Programmierung einer optimierten AV-Überleitungszeit in Kombination mit Betablocker und/oder Verapamil zur Reduktion des intraventrikulären Druckgradienten (Empfehlungsgrad IIb C (1), IIa B (2), IIb B (3)).
- **Septumreduktionstherapie der HOCM**

Eine Septumreduktionstherapie kann überlegt werden bei einer Ausflussbahnobstruktion  $\geq 50$  mmHg trotz einer maximal tolerierten medikamentösen Therapie und klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz NYHA III–IV (Empfehlungsgrad I B (1, 2)) und/oder rezidivierenden Synkopen unter Belastung (Empfehlungsgrad IIa C (1)). Die Eingriffe sollten nur in darauf spezialisierten Zentren nach Begutachtung durch ein multidisziplinäres, in der HOCM-Therapie erfahrenes Team erfolgen (Empfehlungsgrad I C) (1, 2).

  - **Myektomie septal nach Morrow.** Dieser chirurgische Eingriff sollte insbesondere dann erfolgen, wenn assoziierte kardiale Befunde vorliegen, die eine Operation erfordern (z. B. Mitralklappenanomalien, Anomalie der Papillarmuskeln, hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, schwere koronare Herzerkrankung), Empfehlungsgrad I C (1) bzw. I B (2).
  - **Alkohol-Septum-Ablation** indiziert insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem OP-Risiko (Empfehlungsgrad I C) (2). Im Vergleich zur Myektomie höhere Rate an AV-Blockierungen und höhere Rest-Gradienten.
- **Implantation eines ICD** ist indiziert im Rahmen der Sekundärprävention bei überlebtem plötzlichem Herztod infolge von ventrikulären Tachykardien/Kammerflimmern und bei rezidivierenden ventrikulären Tachykardien mit Synkopen und/oder hämodynamischer Beeinträchtigung (Empfehlungsgrad I B) (1, 2). Bei einem 5-Jahres-Risiko  $\geq 6\%$  für einen plötzlichen Herztod gemäß dem HCM-Risk-Score sollte eine ICD-Implantation im Rahmen der Primärprävention erwogen werden im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (Empfehlungsgrad IIa B) (1, 2). Der HCM-Risk-Score sollte alle ein bis zwei Jahre oder bei Änderung des klinischen Status reevaluiert werden (Empfehlungsgrad I B) (1).

### **Referenzliste:**

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.

2. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day Smet al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024 4; 149(23):e1239-e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250.
3. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021; 42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364.
4. Daubert C, Gadler F, Mabo P, Linde C. Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update and future directions. *Europace* 2018; 20(6):908-920. doi: 10.1093/europace/eux131.
5. Javidgonbadi D, Abdon NJ, Andersson B, Schaufelberger M, Östman-Smith I. 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(10):1683-1691. doi: 10.1093/europace/eux331.

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

Verfahrens-Nr.: 2024-B-274

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie (DGK)
Datum der Erstellung	3. Dezember 2024

Indikation
Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (oHCM)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste monogenetisch bedingte strukturelle kardiale Erkrankung mit einer Prävalenz bei Erwachsenen von 0.2%. Bei einem Erwachsenen ist eine HCM durch eine LV-Wanddicke <math>\geq 15</math> mm in einem beliebigen Myokardsegment definiert, die nicht allein durch Belastungsbedingungen erklärt werden kann. Bei geringeren Wanddicken (13-14 mm) müssen weitere Merkmale wie Familienanamnese, genetische Befunde und EKG-Anomalien mit in Betracht gezogen werden (1,2).</p> <p>Grundsätzlich wird im Rahmen der Behandlungsstrategien zwischen einer obstruktiven HCM (oHCM) mit einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion (LVOTO) und einer nicht-obstruktiven HCM ohne relevante LVOTO unterschieden. Entsprechend unterscheidet sich das Management insofern, dass bei der oHCM, einige Behandlungsstrategien gezielt auf die Reduktion der LVOTO abzielen. Bei bis zu 70% der betroffenen HCM-Patient*innen findet sich eine in Ruhe oder bei Provokation auftretende Obstruktion im linken Ventrikel (oHCM), deren Ausprägung abhängig ist von der zugrunde liegenden Hypertrophie, einer molekular zugrundeliegenden Hyperkontraktilität, Veränderungen der Mitralklappe und auch klinischen Alltagssituationen (3).</p> <p>Das klinische Erscheinungsbild der HCM variiert stark. Die Patient*innen können völlig asymptomatisch sein und werden zufällig entdeckt. Ein Hauptgrund für die klinischen Symptomatik stellt die Obstruktion dar. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass die Obstruktion die Symptomatik (Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Synkopen) und die Prognose der Patient*innen (plötzlicher Herztod bei jungen Patient*innen, Tod durch Herzinsuffizienz und Schlaganfall bei höherem Lebensalter) ungünstig beeinflusst. Oft treten die Symptome zunächst bei Belastung auf. Anzumerken ist ferner, dass die betroffenen Patient*innen 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. 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>
Pharmakologische Therapie
Die pharmakologische Therapie bei Patient*innen mit einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion (LVOTO) in Ruhe oder unter Belastung von $\geq 50$ mmHg erfolgt entsprechend der ESC-Leitlinie 2023 zum Management von Kardiomyopathien, um die Funktionsfähigkeit zu verbessern und Symptome zu reduzieren (1).

Die Grundzüge der medikamentösen Therapie sind in Abbildung 1 (siehe unten) festgehalten. Anzumerken ist, dass eine Prognoseverbesserung und eine Senkung des Risikos des plötzlichen Herztodes bisher durch keine medikamentöse Therapie erzielt werden konnte.

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 (Klasse I, Evidenzgrad B). In kleineren Studien wurde auch eine symptomatische Verbesserung, vereinzelt auch eine prognostische Verbesserung beschrieben. Allerdings fehlen prospektive randomisierte Vergleichsstudien. Zudem sind gerade die oftmals jungen Patient\*innen /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 oder Diltiazem Typ zum Einsatz (Klasse I, Evidenzgrad B). 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 2023 empfohlen wird bei unzureichender Effektivität der Betablocker-Therapie die additive Gabe des Klasse IA-Antiarrhythmikums Disopyramid empfohlen, welches durch seinen negativ inotropen Effekt eine Gradientenreduktion bewirken kann (Klasse I, Evidenzgrad B).
4. In Deutschland seit 2023 zugelassen, wird die Gabe des Myosin-ATPase-Inhibitors Mavacamten, der unter echokardiographischer Überwachung der LVEF auf die maximal verträgliche Dosis titriert wird und zusätzlich zu einem Betablocker (oder, falls dies nicht möglich ist, zu Verapamil oder Diltiazem) erwogen werden sollte, um die Symptome bei erwachsenen Patient\*innen mit Ruhe- oder provozierbarer LVOTO zu bessern (Klasse IIa, Evidenzgrad A).

#### Zur aktuellen Studienlage:

In der EXPLORER-HCM Studie führte im Vergleich zu Placebo die Anwendung von Mavacamten bei Patient\*innen mit oHCM, 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 Patient\*innen mit oHCM auch mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität anhand verschiedener gesundheitsbezogener Lebensqualitätsindizes verbunden (4,5).

Ähnliche Ergebnisse konnten kürzlich auch für den zweiten Vertreter dieser Substanzklasse, Aficamten, in der SEQUOIA-HCM-Studie erzielt werden. Bei Patient\*innen mit symptomatischer obstruktiver HCM führte die Behandlung mit Aficamten im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme, sowie zu einer erheblichen Verbesserung einer Vielzahl klinisch relevanter Parameter (Senkung des LVOT Gradienten, NYHA Klasse, KCCQ Score, Belastbarkeit und NTproBNP Werte) (6,7).

Des Weiteren sind kürzlich die Langzeitdaten von Mavacamten in der MAVA-LTE Studie veröffentlicht worden. Hier zeigte sich, dass die Langzeitbehandlung (5 Jahre, *open labeled*) mit Mavacamten bei Patient\*innen mit oHCM zu einer nachhaltigen Verbesserung der Symptome führte, wobei keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. 8,7% der Kohorte zeigte eine vorübergehende Verminderungen der LVEF auf  $\leq 50\%$ , was zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung führte, wobei dann alle wieder eine LVEF von  $\geq 50\%$  erreichten (8).

Auch gibt es mehrere Veröffentlichungen, die die Anwendung von Mavacamten unter *real-life*, also außerhalb von Studienbedingungen beschreiben. Exemplarisch berichtet *Abood et al.*, dass bei der

retrospektiven Betrachtung der Behandlung von 31 Patient\*innen keine größeren Nebenwirkungen auftraten. 67% erfuhren Verbesserungen in  $\geq 2$  NYHA-Klassen, die LVEF blieb über 55 %, und es wurde keine Dosiserhöhung vorgenommen. Der mittlere provozierte LVOT-Gradient war bereits nach 4 Wochen um 49,4 mmHg reduziert und 26 der 31 Patient\*innen (83,8 %) erreichten in Woche 12 einen LVOTG  $\leq 30$  mmHg (9).

### **Invasive Therapien zur Behandlung der LVOTO**

Bei unzureichendem Effekt der medikamentösen Therapie hinsichtlich einer Beschwerde- und LVOT-Gradientenreduktion ( $\geq 50$  mmHg in Ruhe oder durch Provokation) wird wie in Abbildung 1 dargestellt, eine Septumreduktionstherapie (SRT), entweder mittels operativer Myektomie oder septaler Alkoholablation/perkutaner Septumablation empfohlen. Dies trifft nach den ESC Leitlinie 2014 (10) bzw. ESC Leitlinie 2023 (1) auf Patient\*innen im Stadium NYHA III-IV zu. Frühere Krankheitsstadien sind nicht zur SRT empfohlen. Durch beide Verfahren kann eine effektive Gradientenreduktion und somit eine symptomatische Verbesserung bei ungefähr 90-95% der behandelten Patient\*innen 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 wird (11,12). Anzumerken ist, dass die operative Myektomie einen langanhaltenden Effekt mit ähnlichen Mortalitätsraten, wie in der alters- und geschlechtsgleichen Gesamtbevölkerung hat und damit einen kurativen Charakter. Weiterhin kann während des Eingriffs auch Vorhofflimmern chirurgisch ablatiert werden (13).

Durch den Einsatz der neuen Myosininhibitoren werden diese Verfahren immer weniger erforderlich, was sich langfristig auch auf die Erfahrung der behandelnden Kardiologen und Kardiochirurgen auswirken wird. So zeigte sich in der VALOR-HCM Studie, dass selbst bei schwer symptomatischen oHCM Patient\*innen (NYHA III-IV, oder II mit Synkope), die für eine SRT Therapie vorgesehen waren und in die Mavacamten Gruppe randomisiert wurden, dass nach 128 Wochen fast 90 % der Patient\*innen langfristig weiter mit Mavacamten behandelt wurden und ohne SRT Therapie auskamen (14).

### **Risikofaktoren für den Plötzlichen Herztod**

Die jährliche Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle beträgt ca. 1-2 %, wobei der plötzliche Herztod, Herzversagen und Thromboembolien die Haupttodesursachen sind. Die Empfehlungen zur Prävention des plötzlichen Herztodes (SCD) basieren auf retrospektiven Kohortenstudien, die den Zusammenhang zwischen klinischen Merkmalen und der Prognose ermittelt haben. Es wird empfohlen, ein Risikovorhersagemodell – den sogenannten HCM Risk-SCD Rechner ([https://qxmd.com/calculate/calculator\\_303/hcm-risk-scd](https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd)) - zu verwenden, der individualisierte, quantitative Risikoschätzungen unter Verwendung eines erweiterten phänotypischen Ansatzes liefert. Eine ICD-Implantation sollte bei Patient\*innen mit einem geschätzten 5-Jahres-Risiko für einen plötzlichen Tod von  $\geq 6$  % nach eingehender klinischer Bewertung unter Berücksichtigung des lebenslangen Komplikationsrisikos, des konkurrierenden Mortalitätsrisikos durch die Krankheit und Komorbiditäten und den Auswirkungen eines ICD auf den Lebensstil, den sozioökonomischen Status und die psychische Gesundheit erwogen werden. Weitere Einzelheiten sind in den aktuellen 2022 ESC-Leitlinien für die Behandlung von Patient\*innen mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen und zur Prävention des plötzlichen Herztods zu finden (15).

### **Vorhofflimmern**

Des Weiteren kommt es häufig zum Neuauftreten und/oder Vorliegen von Vorhofflimmern/Vorhofflattern. Hier wird eine zügige Rhythmus- bzw. Frequenzkontrolle angestrebt. Die medikamentöse Therapie der Frequenzkontrolle erfolgt primär mit Betablockern, wobei bei erhaltener LVEF auch Kalziumantagonisten vom Verapamil oder Diltiazem Typ zum Einsatz kommen können. Eine Rhythmuskontrolle sollte primär

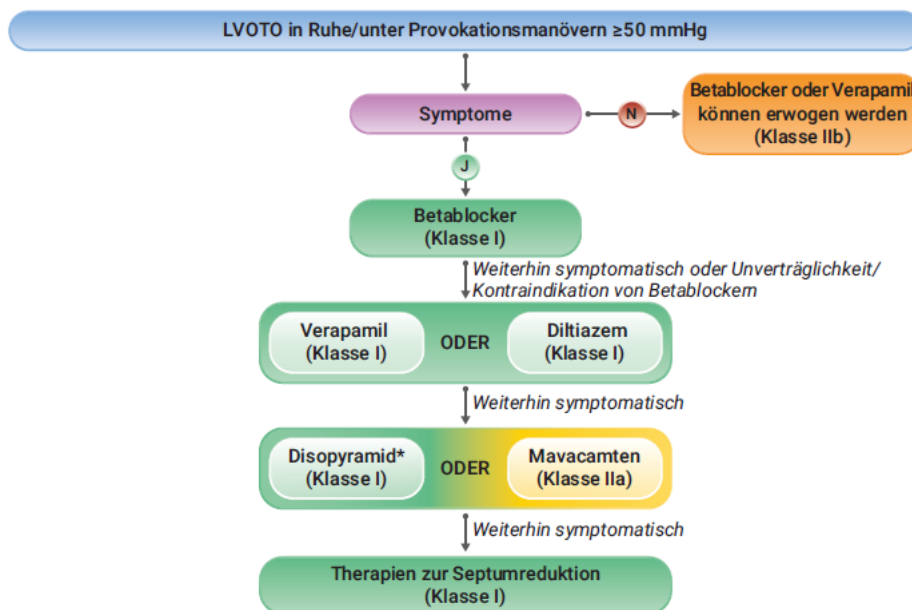
angestrebt werden. Medikamentös kommt vorwiegend Amiodaron zum Einsatz. Weiterhin wird die Katheterablation von Vorhofflimmern als eine sichere und überlegene Alternative zur antiarrhythmischen Therapie umgesetzt, um den Sinusrhythmus aufrechtzuerhalten, sowie die mit Vorhofflimmern verbundenen Symptome zu verbessern. Für alle Patient\*innen mit HCM und Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern liegt eine gute Evidenz für eine orale Antikoagulation zur Verringerung des Risikos von Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen (sofern nicht kontraindiziert) vor (1).

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 zunächst geklärt werden, ob bei den Patient\*innen eine meist genetisch-bedingte, sarkomerische hypertrophe Kardiomyopathie oder ob eine Hypertrophie anderer Ursache, wie z.B. bei einer TTR-Amyloidose oder einem Morbus Fabry etc., zugrunde liegt. Für letztere Erkrankungen stehen spezifische Therapien zur Verfügung (1).

Der folgende Algorithmus ist aus der 2023 ESC-(Pocket) Leitlinie zum Management von Kardiomyopathien (Abbildung 1, Ref.16) bzw. der Pocket Leitlinie der DGK entnommen und fasst den Algorithmus zur Entscheidungsfindung für die Behandlung der oHCM mit LVOTO  $\geq 50$ mmHg in Ruhe oder unter Provokation zusammen:

**Abbildung 12: Flussdiagramm zur Behandlung der LVOTO.**



LVOTO = linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion.

**Abbildung 1:** Algorithmus zur Therapie der oHCM mit LVOTO, entnommen aus der Pocket-Leitlinie der DGK (Seite 49, Abbildung 12) für das Management von Kardiomyopathien, entsprechend der 2023 ESC-Leitlinie zum Management von Kardiomyopathien (1,16).

Bei oHCM und Symptompersistenz trotz Basistherapie mit Beta-Blockern oder Kalziumantagonist (vom Nicht-Dihydropyridin-Typ) sollte Mavacamten erwogen werden (Klasse IIa). Seit 2023 ist Mavacamten in Deutschland zugelassen. 2024 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie mit Betablockern oder Kalziumantagonisten. Wichtig ist hierbei die Genotypisierung des Lebermetabolismus (CYP2C19), um langsame Metabolisierer zu identifizieren. Bei

diesen Patient\*innen ist eine Dosisanpassung erforderlich. Insgesamt wird die Therapie in mehreren Schritten aufdosiert. In dieser Titrationsphase ist eine echokardiographische Überprüfung der LVEF (negativ inotroper Effekt von Mavacamten, Zielwert LVEF  $\geq 50\%$ ) und des LVOTO (Dosisreduktion, wenn unter Valsalva der Gradient  $< 20\text{mmHg}$  ist) in Woche 4, 8 und 12 durchzuführen.

Neue Langzeitdaten der MAVA-LTE Studie bestätigen die Daten, wie oben bereits ausgeführt (8). Wie auch oben auch bereits aufgeführt liegen Daten einer zweiten Substanz, Aficamten, vor, die einen vergleichbaren Nutzen wie Mavacamten zeigen konnte (6,7).

Bei unzureichendem Effekt der medikamentösen Therapie hinsichtlich einer Beschwerde- und LVOT-Gradientenreduktion ( $\geq 50\text{mmHg}$  in Ruhe oder durch Provokation) wird eine SRT entweder mittels operativer Myektomie oder septaler Alkoholablation/perkutaner Septumablation empfohlen.

Hier gibt es, wie oben bereits beschrieben, neue Studiendaten der VALOR-HCM Studie, die zeigen, dass durch die Anwendung von Mavacamten bereits ca. 90% der Patient\*innen auf die medikamentöse Therapie ansprachen sodass nur ein kleiner Teil einer SRT zugeführt werden musste (14).

Bei den SRTs entscheiden morphologische Kriterien der zugrunde liegenden oHCM (Lokalisation und Ausmaß der Hypertrophie, Lokalisation der Obstruktion, Morphologie und Veränderungen der Mitralklappe, Koronar Anatomie) sowie klinische Kriterien (kardiale und nicht kardiale Begleiterkrankungen, Alter, NYHA-Klasse) über das zu wählende Gradienten reduzierende Verfahren (11,12). Da die oHCM 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 oHCM erfahrenen interventionellen Kardiologen und einem oHCM-erfahrenen Kardiochirurgen bestehen. In der folgenden Tabelle sind die Entscheidungskriterien aufgeführt (12).

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>)

	<b>Operative Myektomie</b>	<b>Perkutane Alkohol Septumablation</b>
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 $> 30\text{ mm}$	Hypertrophie bis $30\text{ mm}$
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

Wichtige Daten zum Langzeitverlauf der SRT sind kürzlich veröffentlicht worden. Dabei wurden Daten von 13 HCM-Zentren mit hohem klinischen Aufkommen aus dem internationalen SHARE (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) Register ausgewertet. Hier zeigt sich, dass SRTs in erfahrenen multidisziplinären HCM-Zentren durchgeführt, eine erfolgreiche kurz- und langfristige Entlastung der LVOTO bewirken. Die ereignisfreie Überlebensrate lag nach 10 Jahren bei 83 % und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen waren selten. Alter, weibliches Geschlecht und SRT in der Kindheit waren mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz verbunden (17).

*Referenzliste:*

- (1) Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
- (2) Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, *et al*. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
- (3) Geske JB, Ommen SR, and Gersh BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *JACC Heart failure*. 2018;6(5):364-75.
- (4) 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, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
- (5) 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.
- (6) Maron MS, *et al*. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 May 30;390(20):1849-1861. doi: 10.1056/NEJMoa2401424. PMID: 38739079
- (7) Maron MS, *et al*. Impact of Aficamten on Disease and Symptom Burden in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From SEQUOIA-HCM. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Nov 5;84(19):1821-1831. doi: 10.1016/j.jacc.2024.09.003. PMID: 39352339
- (8) Garcia-Pavia P, Oreziak A, Masri A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Owens AT, Jensen MK, Wojakowski W, Seidler T, Hagege A, Lakdawala NK, Wang A, Wheeler MT, Choudhury L, Balaratnam G, Shah A, Fox S, Hegde SM, Olivotto I. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2024. PMID: 39217450
- (9) Abood Z, Jan MF, Ashraf M, Kroboth S, Sanders H, Schweitzer M, Misicka A, Ollerman E, Jahangir A, Galazka P, Tajik AJ. Mavacamten in real-life practice: Initial experience at a hypertrophic cardiomyopathy centre. *ESC Heart Fail*. 2024 Aug 13. doi: 10.1002/ehf2.14882. Online ahead of print. PMID: 39137157
- (10) Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>

- (11) 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.
- (12) Batzner A, Schäfers HJ, Borisov KV, and Seggewiß H. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(4):47-53.
- (13) Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Dearani JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 1;79(4):390-414. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.021.
- (14) Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, Sherrid M, Cremer PC, Lakdawala NK, Tower-Rader A, Fermin D, Naidu SS, Smedira NG, Schaff H, McErlean E, Sewell C, Mudarris L, Gong Z, Lampl K, Sehnert AJ, Nissen SE. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 128 Results from VALOR-HCM. *Circulation*. 2024;150:00–00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445 xxx xxx.
- (15) Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al*. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- (16) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislau fforschung e.V. (2023) ESC Pocket Guidelines. Kardiomyopathien (Version 2023). Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald
- (17) Maurizi N, Antiochos P, Owens A, Lakdwala N, Saberi S, Russell MW, Fumagalli C, Skolidis I, Lin KY, Nathan AS, De Feria Alsina A, Reza N, Stendahl JC, Abrams D, Semsarian C, Clagget B, Lampert R, Wheeler M, Parikh VN, Ashley E, Michels M, Rossano J, Ryan TD, Ingles J, Ware J, Ho CY, Helms AS, Day SM, Olivotto I. Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapies in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the SHARE Registry. *Circulation*. 2024 Oct 22;150(17):1377-1390. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069378. Epub 2024 Oct 2.