Zastosowanie mawakamtenu w leczeniu kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory u 58-letniego pacjenta z mutacją MYBPC3 i arytmią komorową.

Dr n. med. Patrycja Piątek-Matuszak

Klinika Kardiologii PUM w Szczecinie

FORUM Kardiomiopatii

Bristol Myers Squibb

Wykład sponsorowany przez Bristol-Myers Squibb

3500-PL-2500211; 11.2025

Dane ogólne Pacjenta

- Mężczyzna, 58 lat, BMI: 25,4
- **Rozpoznania: kardiomiopatia przerostowa z zawężaniem drogi odpływu (HOCM)**, implantacja ICD w prewencji pierwotnej SCD, arytmia komorowa, przewlekła niewydolność serca wyjściowo w klasie NYHA II, przewlekły zespół wieńcowy, przewlekła choroba nerek G2a wg KDIGO, guzki płuc, nieprawidłowa tolerancja glukozy, zaburzenia gospodarki lipidowej, hiperurykemia, nikotynizm w przeszłości.
- HOCM rozpoznana około 7 lat wcześniej.
- Wywiad rodzinny wybitnie obciążony:
  - tata SCD w wieku 42lat
  - brat SCD w wieku 21 lat
  - brat SCD w wieku 31 lat
  - siostra 56 lat - HCM (implantowany ICD)

Opracowanie własne

Skierowanie

- Skierowany z Ośrodka Wojewódzkiego.
- Skierowanie bezpośrednio po hospitalizacji, podczas której implantowano ICD w prewencji pierwotnej SCD. W Holterze EKG przed implantacją 6 nsVT (najdłuższy 12pob.). HCM-Risc Score 13%.
- Wówczas w echo: masywny przerost mięśnia lewej komory głównie przegrody międzykomorowej (28-30mm), tylna ściana 17mm, LVOT V max 5,5 m/s, max PG 123 mmHg, na poziomie śródkomorowym V max 2,3 m/s, PG 21mmHg. globalna kurczliwość dobra EF 60%, SAM, umiarkowana niedomykalność mitralna, mała niedomykalność trójdzielna, V TR 2,6m/s, PG 27mmHg, powiększony lewy przedsionek: 50mm, dysfunkcja rozkurczowa.
- Leczenie:

  Metoprolol 95mg 1-0-1/2,

  Eplerenon 25mg 0-1-0,

  Kwas Acetylosalicylowy 75mg 0-0-1,

  Atorwastatyna 20mg 0-0-1,

  Dapagliflozyna 10mg 1x1.

- Dzień po wypisie ze szpitala w relacji pacjenta epizod utraty przytomności. W kontroli urządzenia zarejestrowany epizod VF.

Opracowanie własne

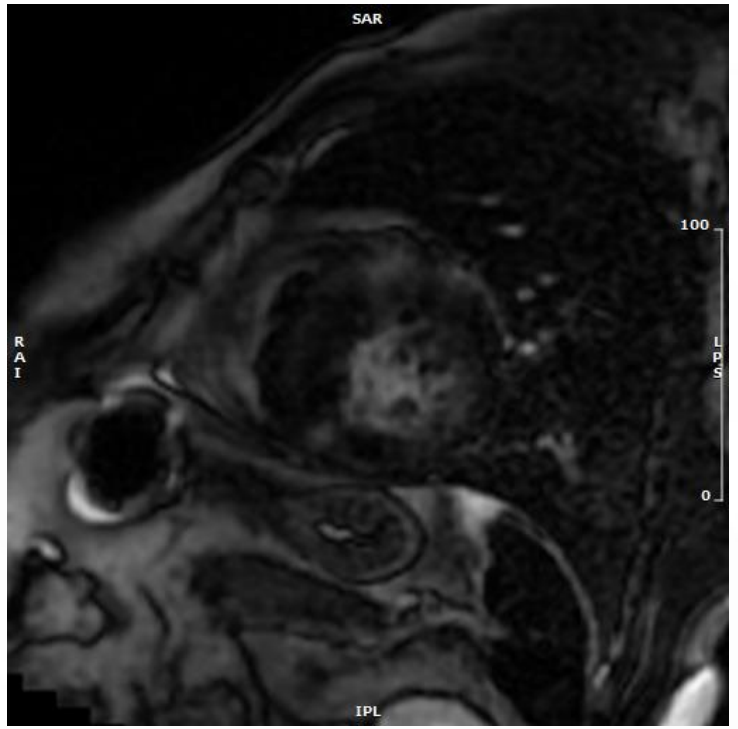
Dolegliwości

- Od około roku nasilenie dolegliwości:
  - zmęczenie i duszność przy wchodzeniu pod górkę, czy dźwiganiu cięższych przedmiotów
  - duszność przy wejściu do poziomu II piętra
  - przy obciążeniu skrócenie dystansu przy którym pojawiały się dolegliwości
  - wnoszenie zakupów po schodach do poziomu II piętra wybitnie ograniczone
  - spadek nastroju
- Bez kołatań serca.
- Bez bólu w klatce piersiowej.
- Epizod omdlenia.

Opracowanie własne

Rezonans magnetyczny serca (2024)

- Pogrubienie mięśnia lewej komory:
  - w segmencie podstawnym przegrody międzykomorowej do 24mm (rozkurcz)
  - w segmencie środkowym pmk do 29mm
  - w segmencie dolno-przegrodowym 22mm
  - ściany przedniej 18mm
  - ściany dolnej 15mm
- Umiarkowana hipokineza przegrody międzykomorowej (pmk).
- Widoczne zawężenie śródkomorowe w systole.
- Rozlane śródścienne ogniska późnego wzmocnienia (szczególnie w zakresie pmk).
- Zawężanie LVOT w wyniku przerośniętego segmentu podstawnego i nakładającego SAM.
- EF 56,7%.



Opracowanie własne

Wizyta 1- kwalifikacyjna

- Wykluczono amyloidozę transtyretynową serca w scyntygrafii DPD (stopień 0 w skali Perugini).
- Wykluczono amyloidozę łańcuchów lekkich
  - immunofiksacja MOCZ- nie wykryto białka Bence-Jones'a.
    - ślad łańcuchów lekkich związanych typu kappa poliklonalnych
  - Immunofiksacja SUROWICA- obecne białko monoklonalne w klasie IgG typu lambda
  - FLCR = 1,24 [0,22 - 1,74]; KFLC = 31,60 H mg/l [2,37 - 20,73]; LFLC = 25,40 mg/l [4,23 - 27,69]
  - Konsultacja hematologiczna: wykluczono amyloidozę AL.
- Wykluczono chorobę Fabry'ego (test suchej kropli).
- Przeprowadzono diagnostykę genetyczną.
- Wykonano TK tętnic wieńcowych.
- Optymalizacja dawki beta blokera -> maksymalna tolerowana dawka – HR w pomiarach domowych śr. 60/min.

Opracowanie własne

TK tętnic wieńcowych

RCA dominująca, bez istotnych zwężeń,

LM bez istotnych zwężeń,

LAD drożny, w części początkowej zwężenie do ok. 30%, w części dalszej długi (ok. 44mm) **mostkiem mięśniowym,**

I Dg bez istotnych zwężeń,

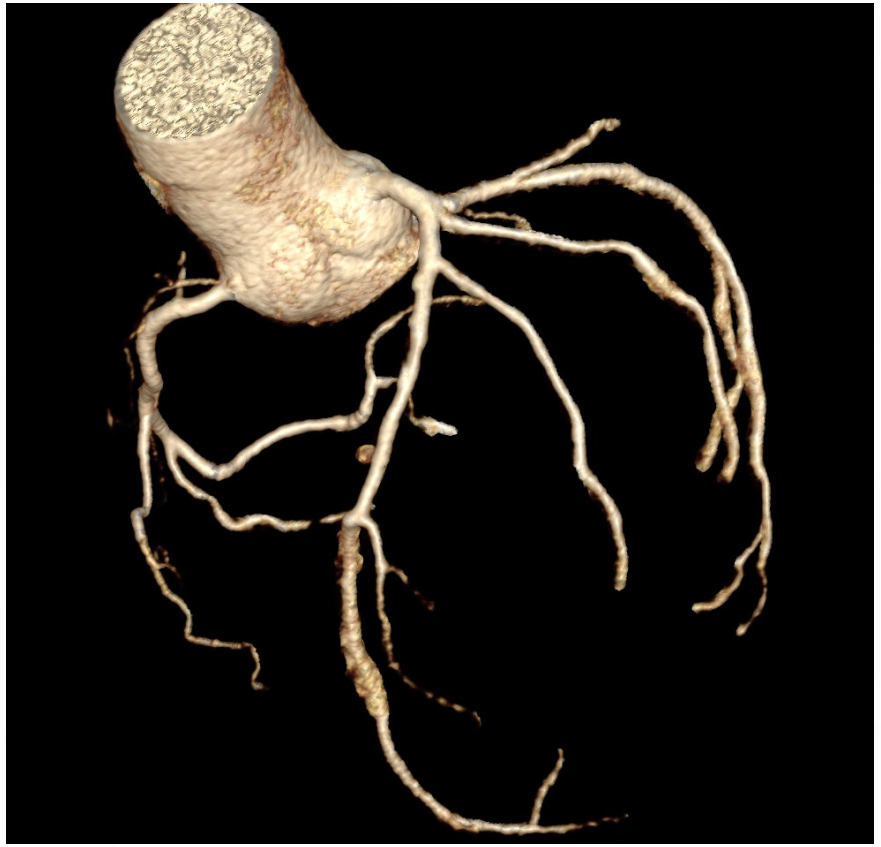
II Dg wąska, bez istotnych zwężeń,

CX bez istotnych zwężeń, po oddaniu silnej I Mg recesywny,

I Mg szeroka, w początkowym odcinku z przyściennymi mieszanymi zmianami, bez istotnych zwężeń,

INT bez istotnych zwężeń.

EF 81%, MyoMass 320g.

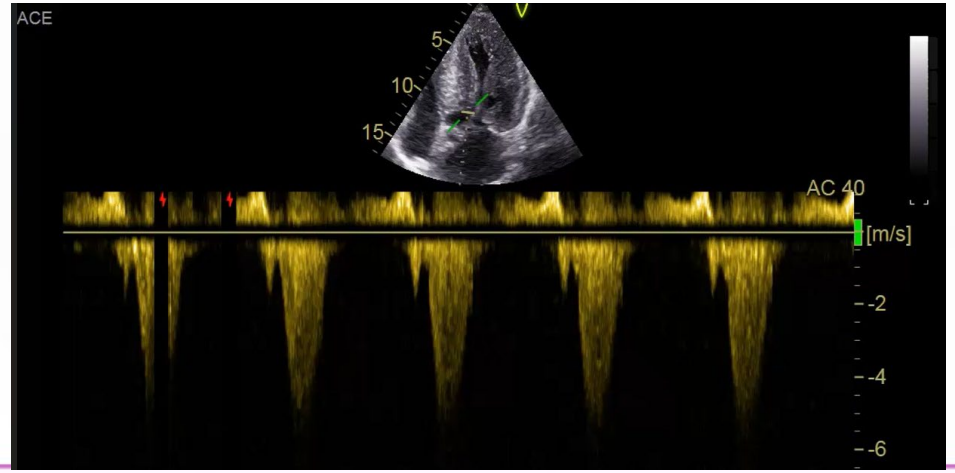


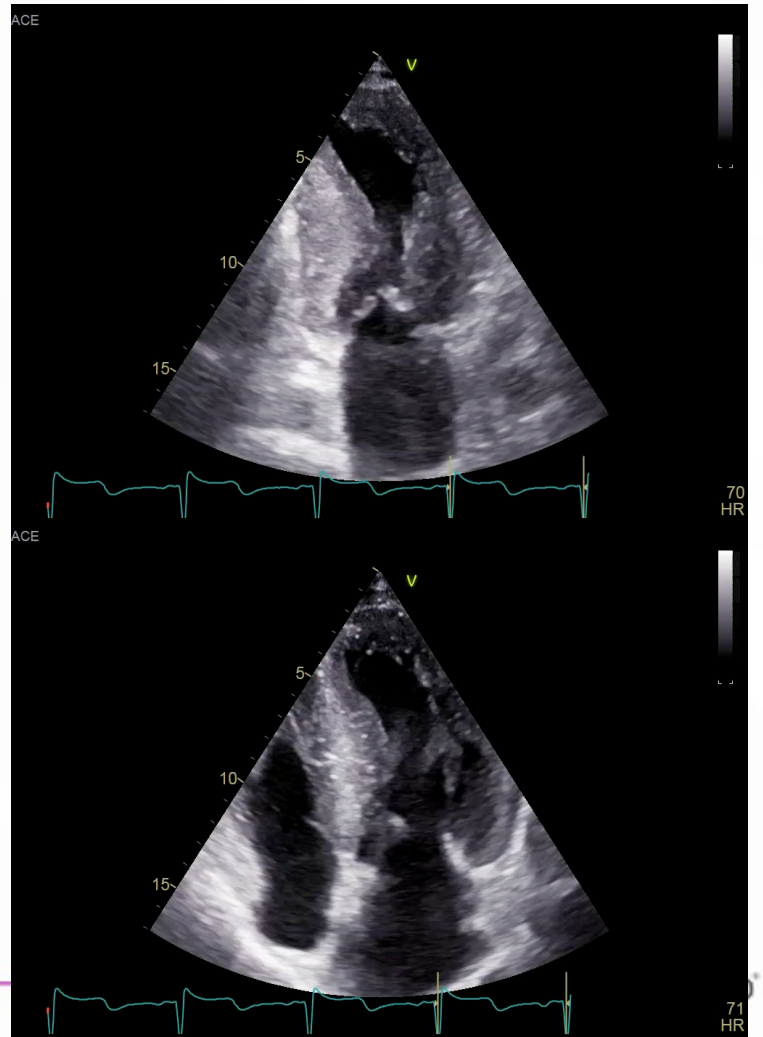
Badanie angiografii tomografii komputerowej – rekonstrukcja 3D tętnic wieńcowych

Obrazy TK dzięki uprzejmości: **dr Łukasz Wójcik,**
Zakład Radiologii Ogólnej, Stomatologicznej i Zabiegowej USK2 Szczecin

Echokardiografia

- Aorta 32mm. Zastawka aortalna trójpłatkowa.
- Lewy przedsionek 52mm. LAVI 54ml/m2.
- Lewa komora 22/33mm.
- Przerost mięśnia lewej komory.
  Przegroda międzykomorowa 24/22mm.
  Tylna ściana lewej komory 20/22 mm.
- Obecny SAM.
- Gradient w LVOT 99mmHg (V max 4,97m/s), po próbie Valsalvy 114mmHg (V 5,35m/s).
- Zawężanie śródkomorowe (12mmHg).
- Umiarkowana niedomykalność mitralna z VC 6mm.
- Przepływ mitralny E 57cm/s. E/A 1,1. E’ boczne 3,29m/s, E’ przyśrodkowe 3,19cm/s. E/E'17.
- Łagodna niedomykalność trójdzielna z V 2,5m/s, PG 25mmHg.
- Prawa komora nieposzerzona. S' 13cm/s.
- Pvact 130ms.
- Widoczna elektroda w prawym sercu.
- Osierdzie wolne.





Opracowanie własne

Genetyka

- wykryto **heterozygotyczny wariant w genie MYBPC3** (gen kodujący sercowe białko wiążące miozynę typu C), który wielokrotnie został zaraportowany jako patogenny/ potencjalnie patogenny w bazie ClinVar.

- Analizowano całą sekwencję kodującą genu CYP2C19 stwierdzono genotyp CYP2C19*1/ CYP2C19*2, co odpowiada fenotypowi **"pośredni metabolizer"** co odpowiada typowej/normalnej funkcji ww. genu.

Opracowanie własne

Patogenne warianty w genie MYBPC3

- Najczęstsza genetyczna przyczyna HCM, która dziedziczy się w sposób **autosomalnym dominujący**, ma jednak niepełną penetrację (nie wszystkie osoby, u których występuje wariant rozwiną objawy choroby).

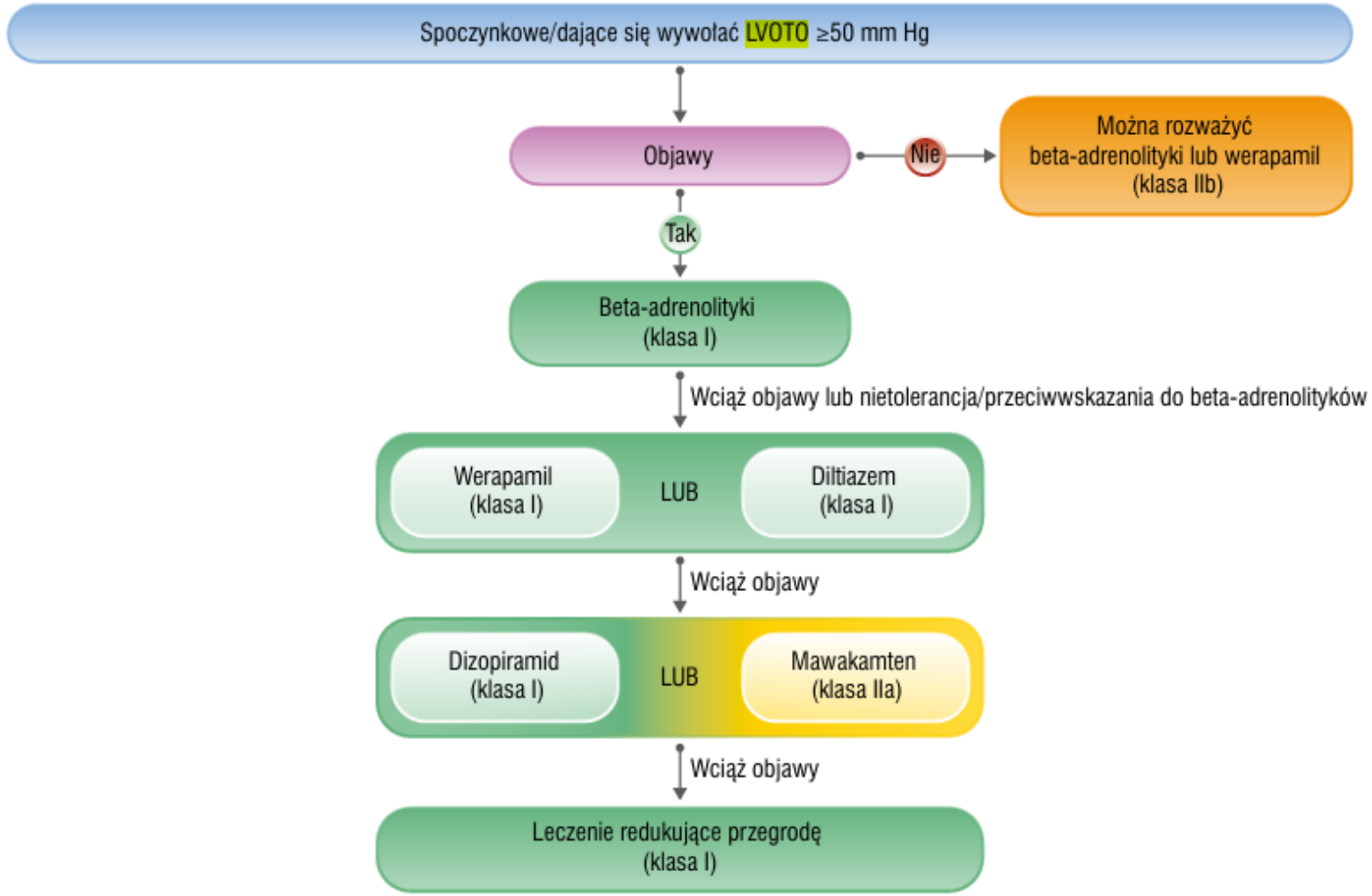
- Ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca, mogących prowadzić do nagłego zgonu sercowego jest wysokie w HCM MYBPC3, opisywane jest zwłaszcza w sytuacji **nadmiernego wysiłku fizycznego**.

- Choroba najczęściej ma charakter **izolowany**, dotyczy wyłącznie mięśnia sercowego, opisywane są jednak rzadkie postacie homozygotyczne (patogenne warianty obecne w obu allelach genu MYBPC3), w których dodatkowo występują **objawy mięśniowe** (osłabienie siły mięśniowej, miopatia).

- Pacjent ma wysokie 50% ryzyko przekazania choroby swojemu potomstwu. Wskazane jest wykonanie badań genetycznych u krewnych.

Opracowanie własne

Rekomendacje: wytyczne PTK 2023



https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiomyopathy-Guidelines

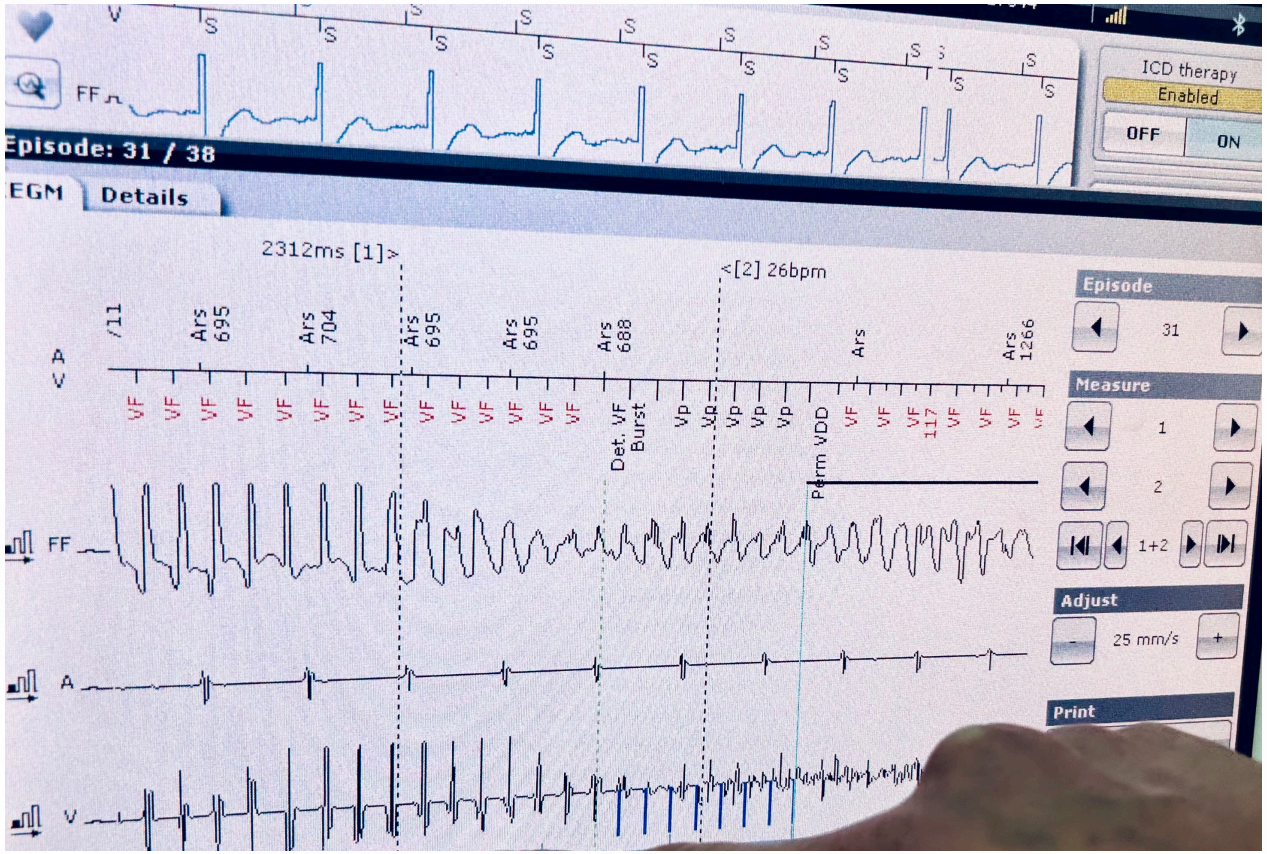
Spełnione kryteria kwalifikacji

- grubość ściany lewej komory ≥15 mm w TTE
- NYHA II–III
- gradient ciśnień w drodze odpływu lewej komory (LVOT) spoczynkowy lub po próbie Valsalvy ≥ 50 mmHg
- LVEF ≥55%
- niewystarczająca kontrola choroby pomimo stosowania leczenia beta-adrenolitykiem w optymalnej dawce
- abstynencja alkoholowa

Zakwalifikowany do programu B162 terapii mawakamtenem

Wizyta pierwotnie celem wydania leku -ODROCZONO-

- Kontrola ICD:
- Odnotowano liczne nsVT (16 epizodów, slow ns VT).
- 2x adekwatna terapia VF o czasie trwania 21 i 20 sekund (ATP, shock).
- Arytmie w większości indukowane ekstrasystolią komorową.
- Tryb VDD 40/130. Progi detekcji VT1/VT2/VF -> 162/188/231.
- Włączono leczenie antyarytmiczne: Amiodaron.
- Zakwalifikowano do pilnej ablacji podłoża arytmii komorowej.
- Wstrzymano wydanie mawakamtenu do czasu uzyskania stabilności działania Amiodaronu-> odroczono na okres 4-5 tyg.

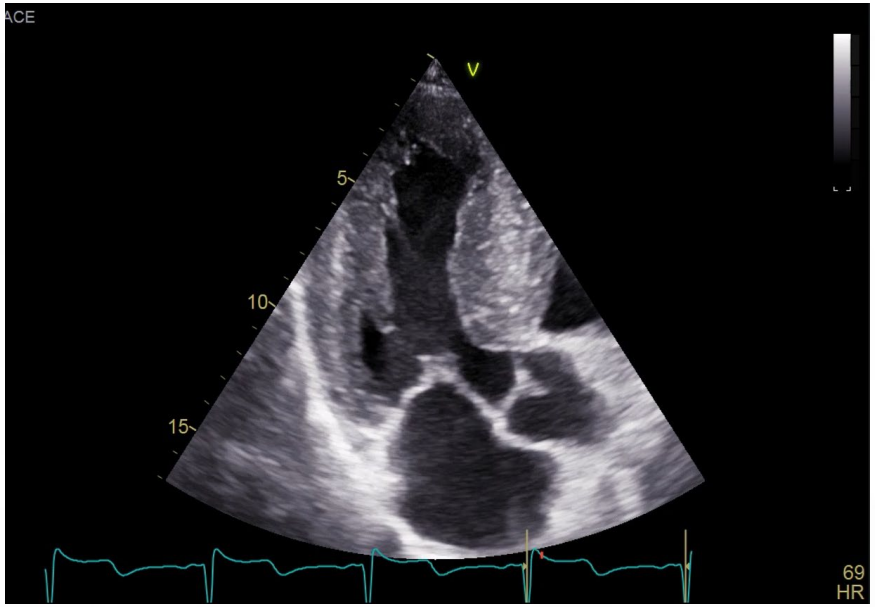


Opracowanie własne

Wizyta: wydanie leku I

Kontrola ICD: bez terapii, bez arytmii od ostatniej kontroli.

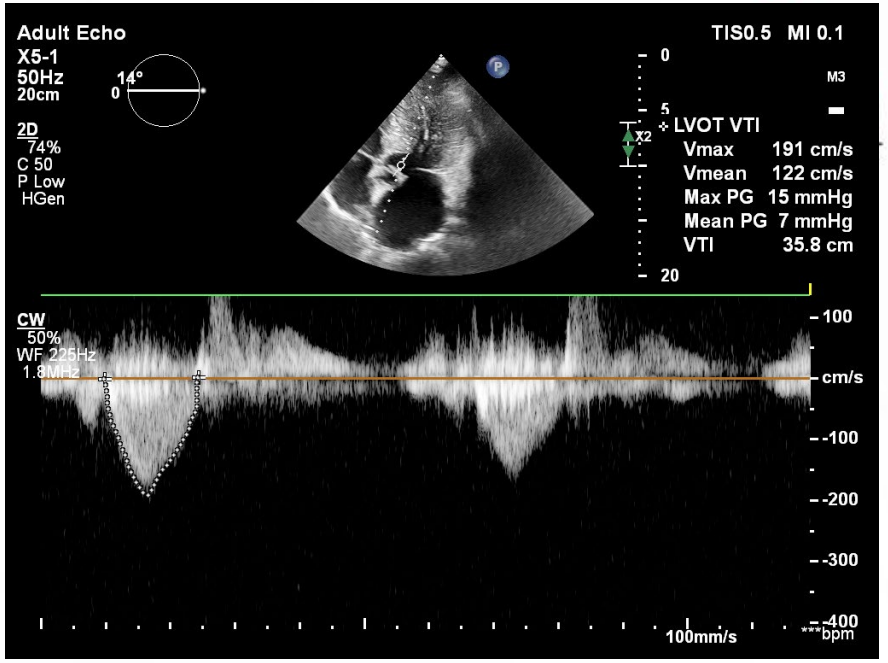
Wydano mawakamten 5mg
(dawka dostosowana do metabolizmu CYP 2C19).

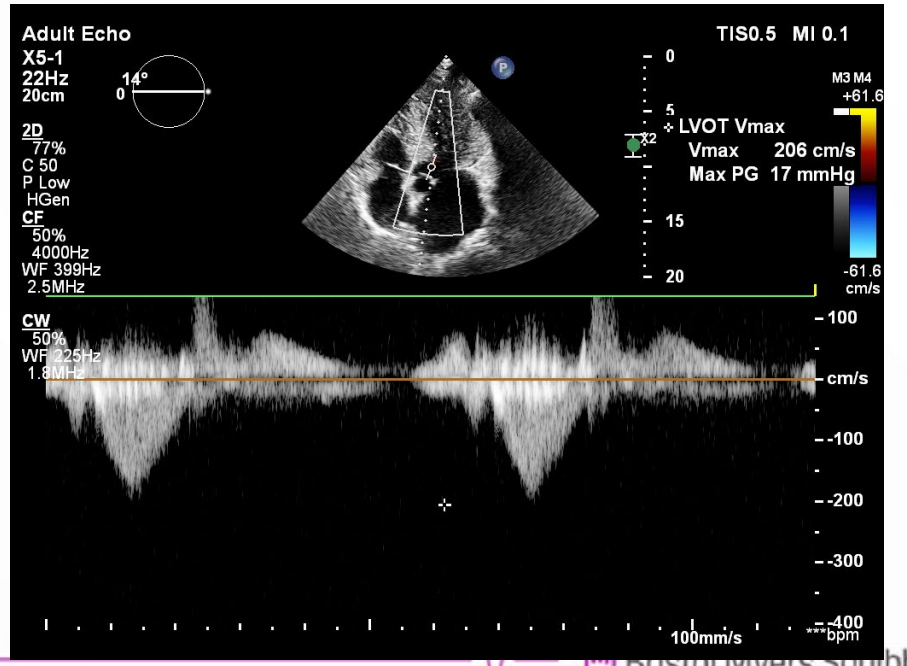


Opracowanie własne

Wizyta: wydanie leku II

- Od włączenia mawakamtenu wyraźna poprawa samopoczucia i tolerancji wysiłku - NYHA I (wchodzi bez odpoczynku na III piętro, wnosi bez problemu zakupy, zgrzewki wody).
- W echo: gradient w LVOT 15 mmHg, po próbie Valsalvy 17mmHg. LVEF 60%.
- Spadek wartości proBNP z ponad 3772 pg/ml -> 1227 pg/ml.
- **W kontroli ICD: w 3 dobie przyjmowania mawakamtenu VF z 1 Shock (245ms) adekwatna, pacjent nie czuł arytmii/terapii, godzina 23:02 – podaje, że nie spał (?).**
- Redukcja dawki mawakamtenu z 5mg do 2,5mg (w odniesieniu do metabolizmu CYP2C19 oraz gradientu w LVOT).

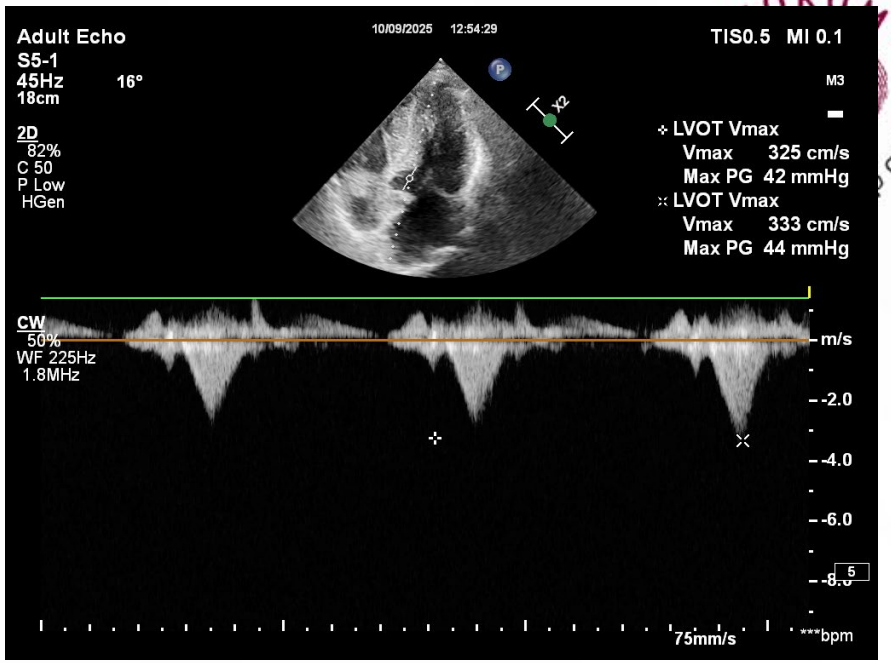


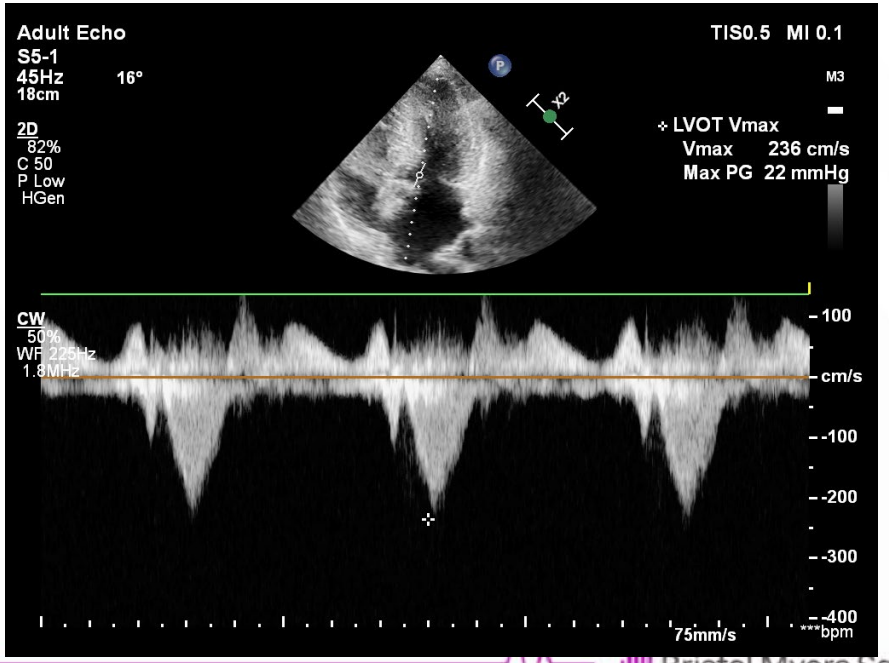


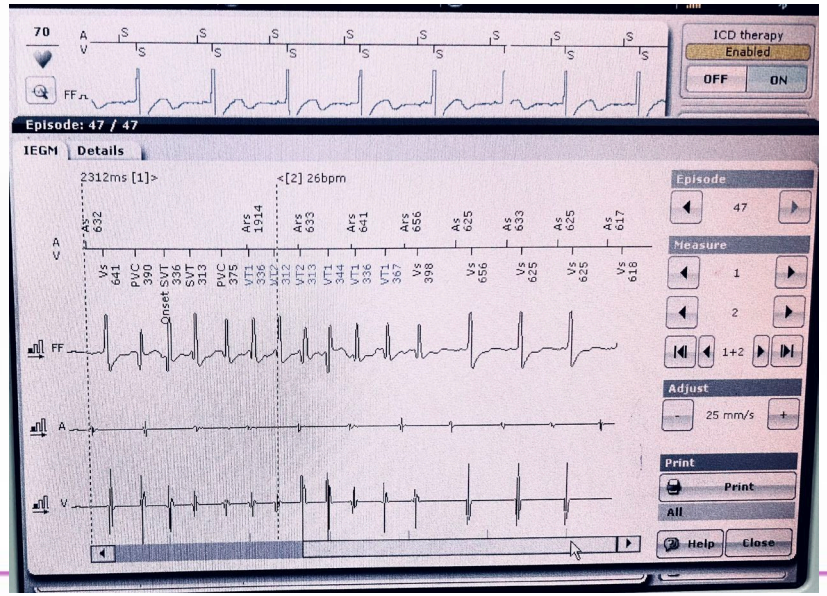
Opracowanie własne

Wizyta - wydanie leku III

- Po redukcji dawki dolegliwości utrzymujące się w klasie NYHA I - chociaż potrzebny jest "rozruch" - 100 metrów - pierwsze z lekkimi zawrotami głowy.
- W echo: gradient w LVOT22mmHg, po Valsalvie 44mmHg. LVEF 62,9%.
- proBNP 1460,0 pg/ml, hs-TnT stabilne 0,015 ug/l.
- **W kontroli ICD - 1x slow nsVT, bez terapii. Oczekuje na ablację.**
- Uwzględniając schemat leczenia kontynuowano mawakamten w dawce 2,5mg.







Opracowanie własne

Wizyta - wydanie leku IV

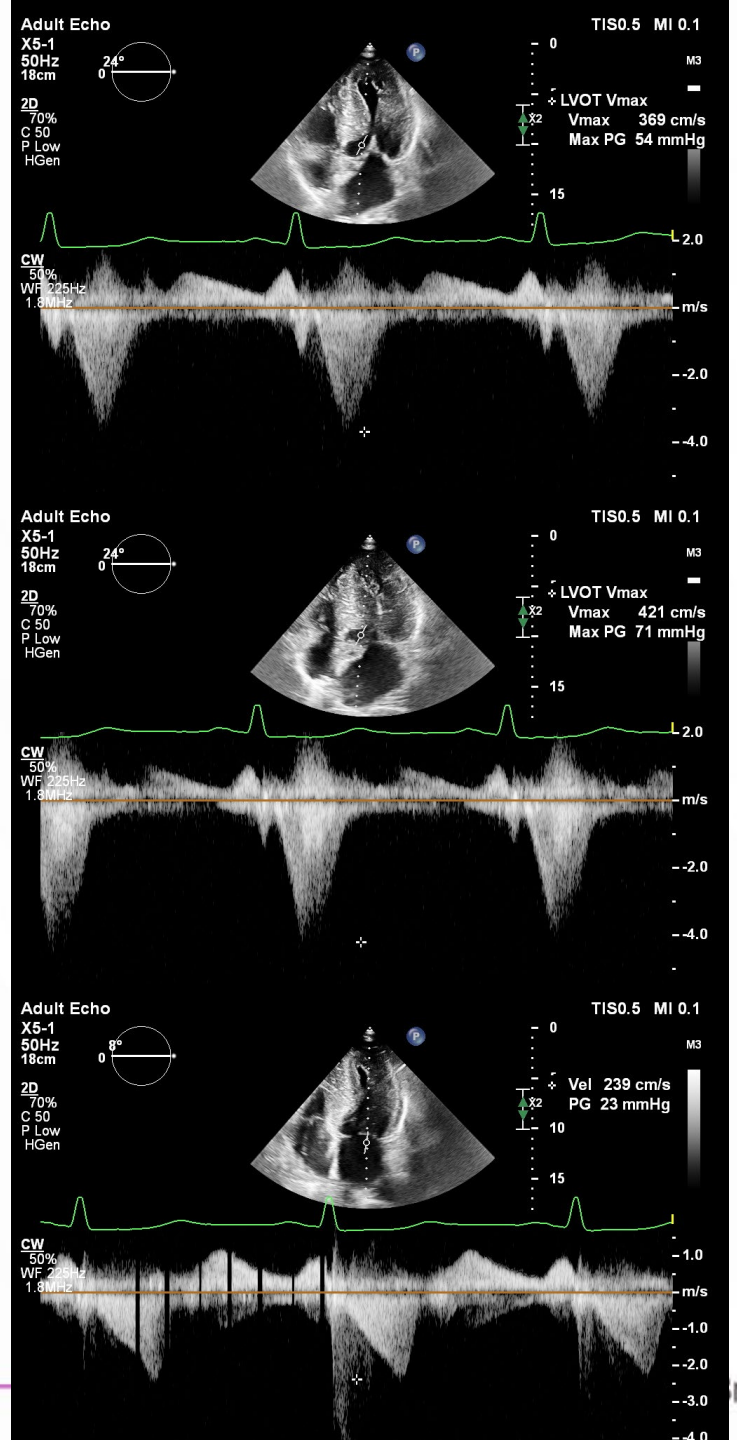
- Dolegliwości:
- mierne pogorszenie samopoczucia
- potrzeba "rozruchu" przy pierwszych 100 metrach, z towarzyszącymi lekkimi zawrotami głowy
- wchodzi po schodach z odczuwalnym miernie pogorszeniem tolerancji wysiłku

- Echo: Gradient w LVOT 54mmHg, po próbie Valsalvy 71mmHg. Zawężanie śródkomorowe. SAM. LVEF 63 %.

- proBNP = 2058,0 pg/ml, hs-TnT = 0,017 ug/l

- **W kontroli ICD bez arytmii, bez terapii**

- **Zwiększono mawakamten z 2,5->5mg**

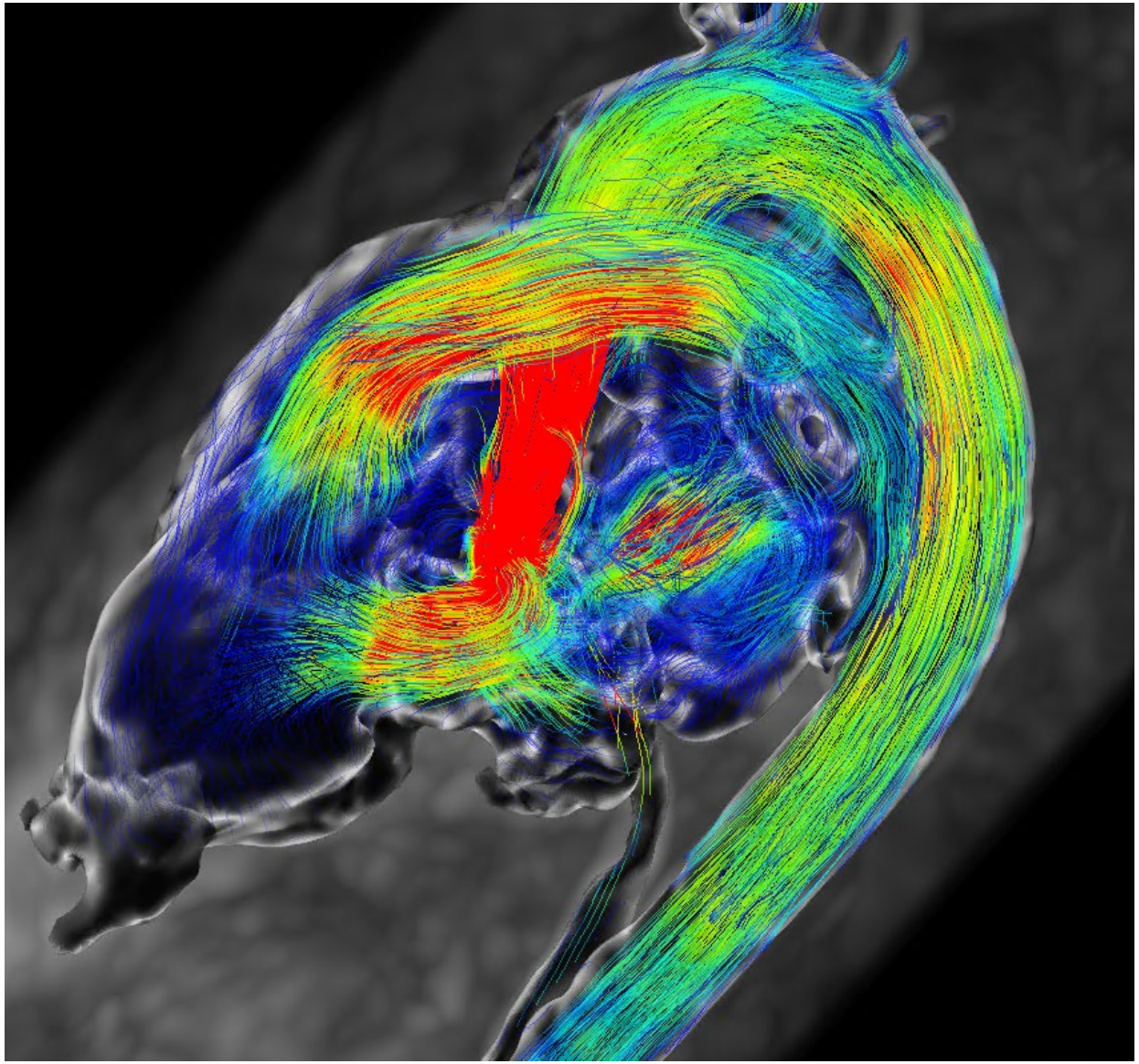


Opracowanie własne

Rezonans serca 4d flow

Umiarkowana niedomykalność mitralna:
Frakcja fali zwrotnej: 35.996 %
Prędkość maksymalna: 221.782 cm/s
Gradient maksymalny: 19.675 mmHg.

Zawężanie w drodze odpływu lewej komory.



Rekonstrukcja obrazów 4D flow- LVOTO + MR

Obrazy CMR dzięki uprzejmości: **dr Łukasz Wójcik,** Zakład Radiologii Ogólnej, Stomatologicznej i Zabiegowej USK2 Szczecin

Wizyta - wydanie leku V

- Dolegliwości:

 - Wyraźna poprawa samopoczucia (NYHA I).

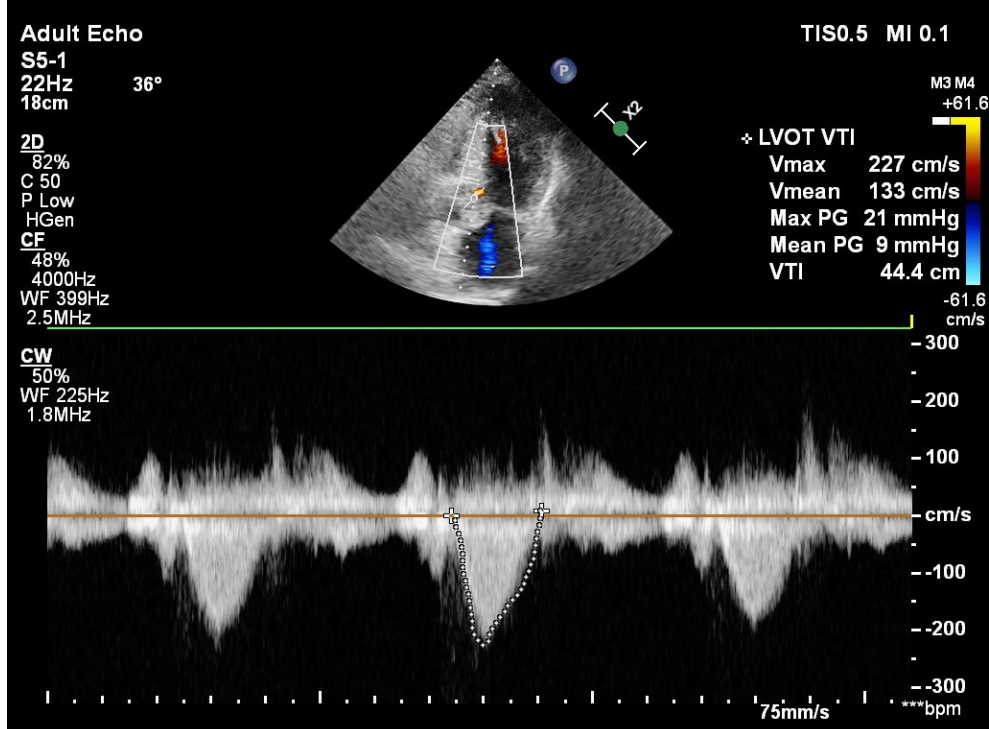
- Bez duszności podczas wchodzenia na 3 piętro po schodach.

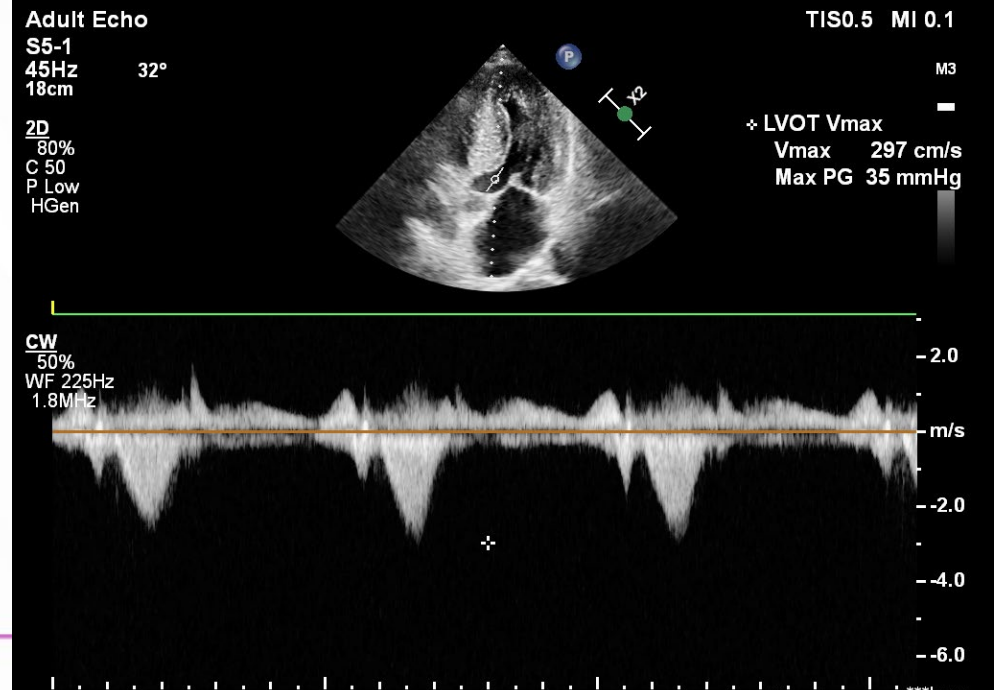
- Echo: Gradient w LVOT 21 mmHg, po próbie Valsalvy 35 mmHg. Śródkomorowo 6mmHg. LVEF 64 %.

- proBNP = 428pg/ml, hs-TnT = 0,013 ug/l

- **<u>W kontroli ICD bez arytmii, bez terapii.</u>**

- **Utrzymano dawkę mawakamtenu 5mg.**





Opracowanie własne

Rezonans serca

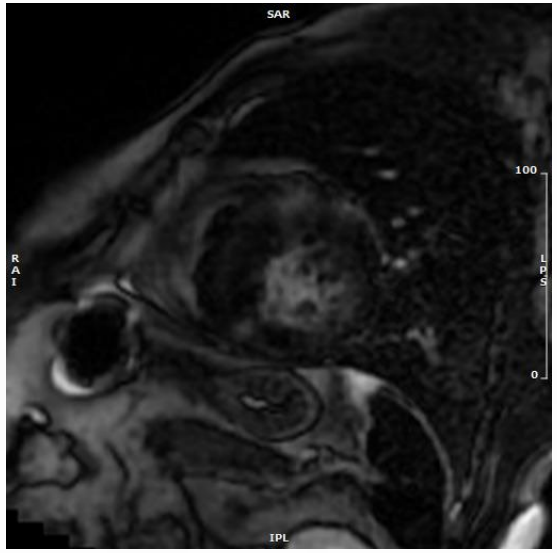
- **Uogólnione pogrubienie miokardium lewej komory (diastole):**

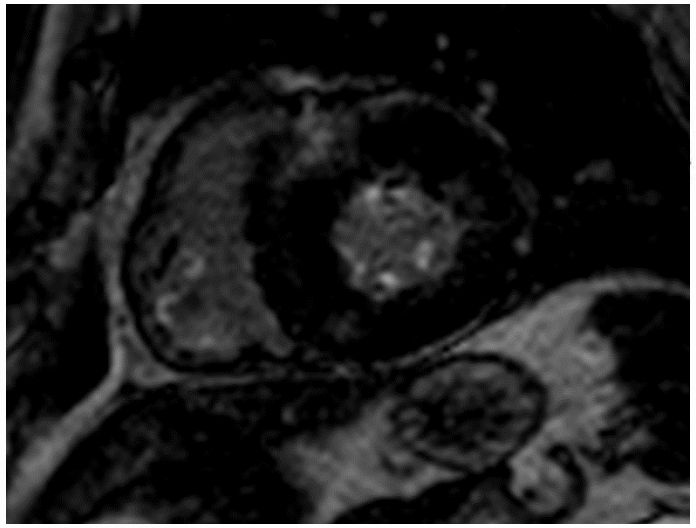
segment podstawny ściany przednio-przegrodowej do 24mm,
segment środkowy ściany przednio-przegrodowej do 29mm,
segment środkowy ściany przedniej do 18mm,
segment środkowy ściany dolnej do 15mm,
część środkowa przegrody międzykomorowej: 16mm.

- Zawężanie drogi odpływu z nakładającym się SAM, zawężanie śródkomorowe.
- Hipokineza przegrody międzykomorowej.
- Regionalne wydłużenie czasu T2 do 60.7 ± 9.27 ms w segmencie podstawnym ściany przednio-przegrodowej LK.
- Podnasierdziowe oraz śródścienne obszary LGE w zakresie ściany przedniej i przednio-przegrodowej oraz śródścienne ogniska późnego wzmocnienia kontrastowego ściany dolno-przegrodowej.

- Bez ubytków perfuzji spoczynkowej.
- **EF 56,3% . Myo mass (diast) 211,9 g.**

WNIOSKI: HCM z zawężaniem LVOT, z obszarami włóknistymi oraz obecnymi ogniskami aktywnej przebudowy miokardium - obszary włókniste o podobnym stopniu nasilenia jak w badaniu poprzednim (2024).





Przekrój w osi krótkiej (SAX) w obrazowaniu późnego wzmocnienia kontrastowego (LGE) - porównanie dwóch różnych aparatów MR – obraz zbliżone różnica wynika z odmiennej fazy cyklu serca

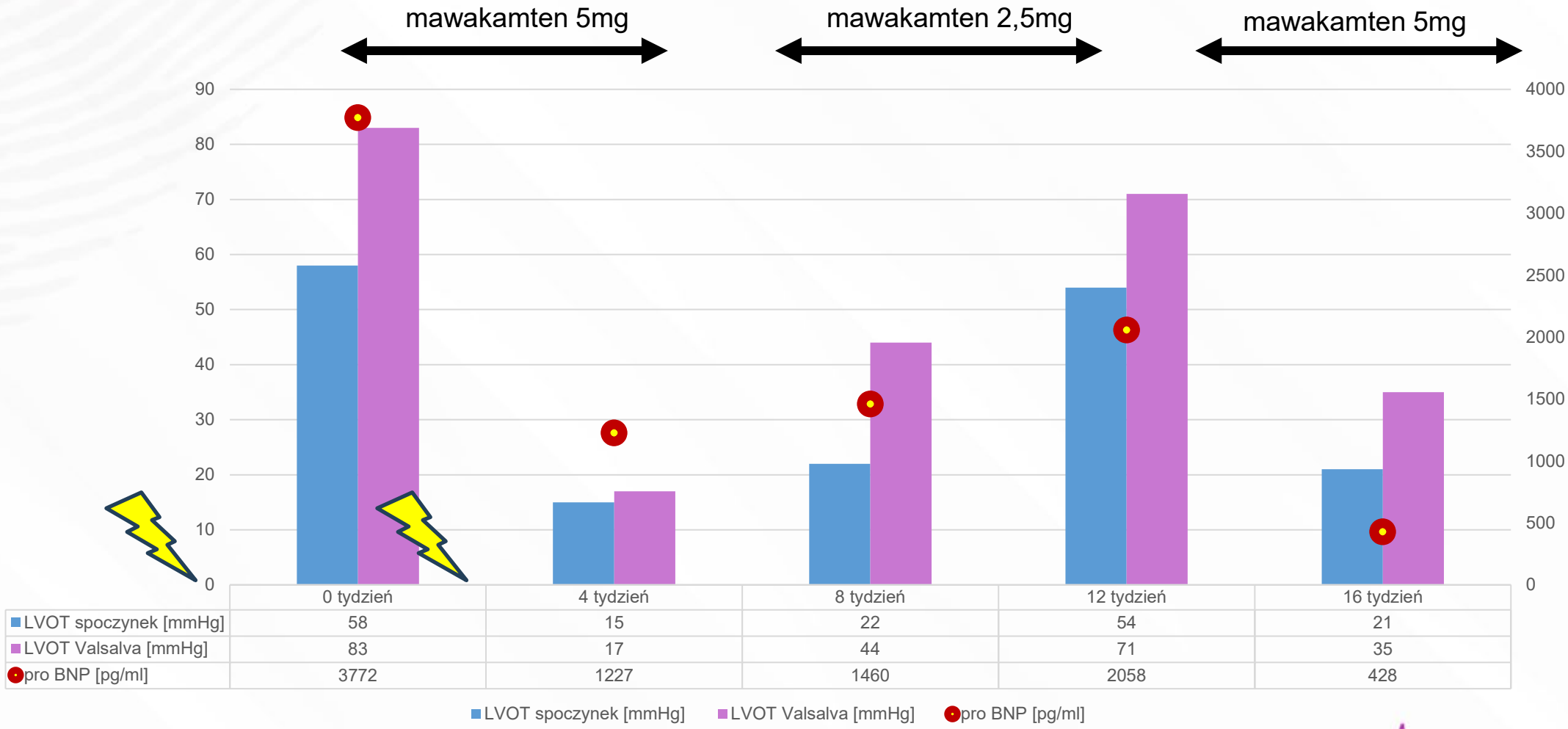
Przekrój w projekcji trójjamowej (3CH) w sekwencji cine- zawężanie drogi odpływu.

Obrazy CMR dzięki uprzejmości: **dr Łukasz Wójcik,**
Zakład Radiologii Ogólnej, Stomatologicznej i Zabiegowej USK2 Szczecin

Opracowanie własne

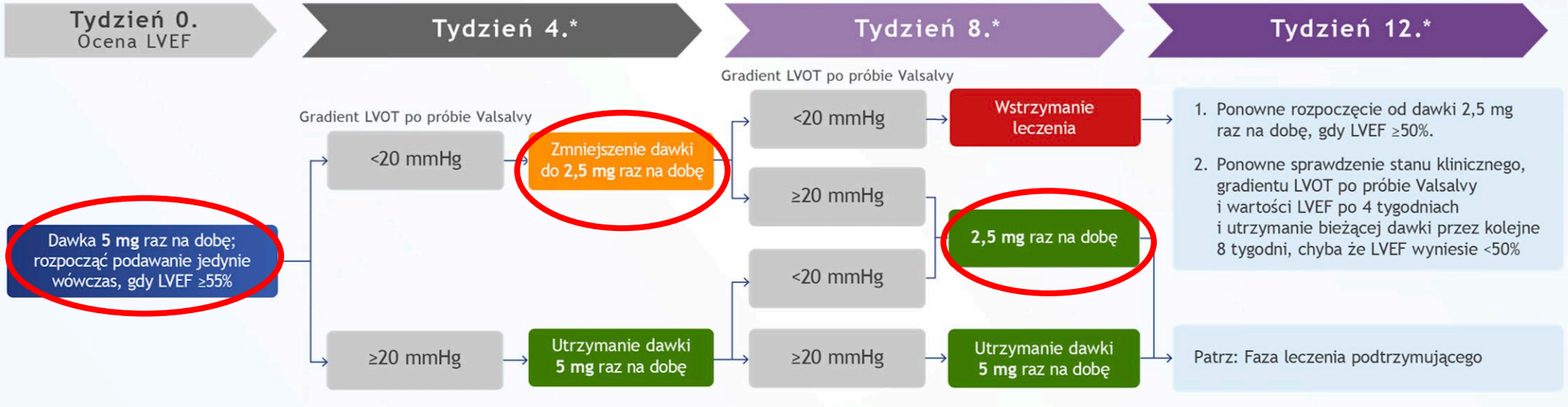
Bristol Myers Squibb

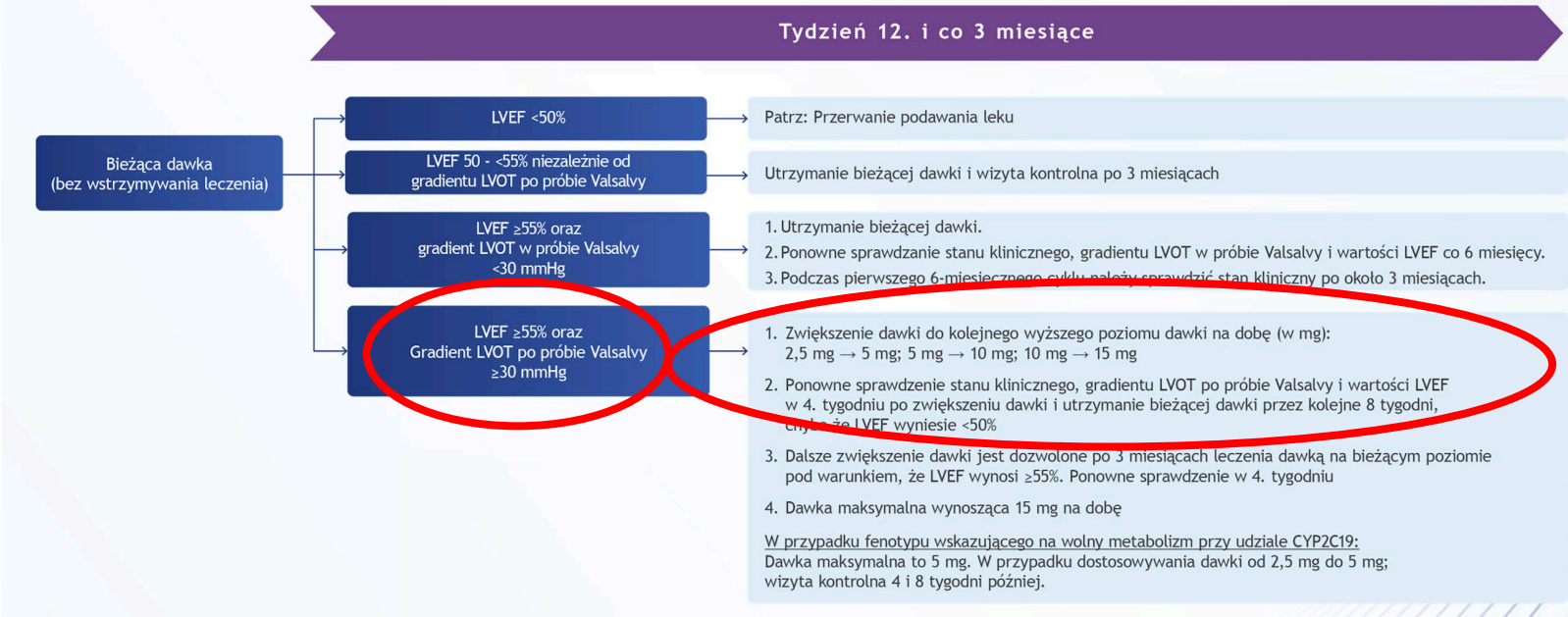
Podsumowanie:



	0 tydzień	4 tydzień	8 tydzień	12 tydzień	16 tydzień
LVOT spoczynek [mmHg]	58	15	22	54	21
LVOT Valsalva [mmHg]	83	17	44	71	35
pro BNP [pg/ml]	3772	1227	1460	2058	428

Opracowanie własne


Tydzień 0.
Ocena LVEF
Tydzień 4.*
Tydzień 8.*
Tydzień 12.*
Gradient LVOT po próbie Valsalvy
Gradient LVOT po próbie Valsalvy
Dawka 5 mg raz na dobę; rozpocząć podawanie jedynie wówczas, gdy LVEF ≥55%
<20 mmHg
Zmniejszenie dawki do 2,5 mg raz na dobę
≥20 mmHg
Utrzymanie dawki 5 mg raz na dobę
<20 mmHg
≥20 mmHg
<20 mmHg
≥20 mmHg
Wstrzymanie leczenia
2,5 mg raz na dobę
Utrzymanie dawki 5 mg raz na dobę
1. Ponowne rozpoczęcie od dawki 2,5 mg raz na dobę, gdy LVEF ≥50%.
2. Ponowne sprawdzenie stanu klinicznego, gradientu LVOT po próbie Valsalvy i wartości LVEF po 4 tygodniach i utrzymanie bieżącej dawki przez kolejne 8 tygodni, chyba że LVEF wyniesie <50%
Patrz: Faza leczenia podtrzymującego


Tydzień 12. i co 3 miesiące
Bieżąca dawka (bez wstrzymywania leczenia)
LVEF <50%
Patrz: Przerwanie podawania leku
LVEF 50 - <55% niezależnie od gradientu LVOT po próbie Valsalvy
Utrzymanie bieżącej dawki i wizyta kontrolna po 3 miesiącach
LVEF ≥55% oraz gradient LVOT w próbie Valsalvy <30 mmHg
1. Utrzymanie bieżącej dawki.
2. Ponowne sprawdzanie stanu klinicznego, gradientu LVOT w próbie Valsalvy i wartości LVEF co 6 miesięcy.
3. Podczas pierwszego 6-miesięcznego cyklu należy sprawdzić stan kliniczny po około 3 miesiącach.
LVEF ≥55% oraz Gradient LVOT po próbie Valsalvy ≥30 mmHg
1. Zwiększenie dawki do kolejnego wyższego poziomu dawki na dobę (w mg): 2,5 mg → 5 mg; 5 mg → 10 mg; 10 mg → 15 mg
2. Ponowne sprawdzenie stanu klinicznego, gradientu LVOT po próbie Valsalvy i wartości LVEF w 4. tygodniu po zwiększeniu dawki i utrzymanie bieżącej dawki przez kolejne 8 tygodni, chyba że LVEF wyniesie <50%
3. Dalsze zwiększenie dawki jest dozwolone po 3 miesiącach leczenia dawką na bieżącym poziomie pod warunkiem, że LVEF wynosi ≥55%. Ponowne sprawdzenie w 4. tygodniu
4. Dawka maksymalna wynosząca 15 mg na dobę
W przypadku fenotypu wskazującego na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19:
Dawka maksymalna to 5 mg. W przypadku dostosowywania dawki od 2,5 mg do 5 mg; wizyta kontrolna 4 i 8 tygodni później.

Podsumowanie efektywności:

1 wydanie [0 tydzień]	2 wydanie [4 tydzień]	3 wydanie [8 tydzień]	4 wydanie [12 tydzień]	5 wydanie [16 tydzień]
Mawakamten wyjściowo 5mg	Mawakamten zredukowany do 2,5mg	Mawakamten utrzymany 2,5mg	Mawakamten zwiększony do 5mg (po tej wizycie)	Mawakamten utrzymany 5mg
NYHA II	NYHA I	NYHA I	NYHA I	NYHA I
LVOT gradienty: 58 mmHg (spoczynkowy) 83 mmHg (Valsalva)	LVOT gradienty: 15 mmHg (spoczynkowy) 17 mmHg (Valsalva)	LVOT gradienty: 22 mmHg (spoczynkowy) 44 mmHg (Valsalva)	LVOT gradienty: 54 mmHg (spoczynkowy) 71 mmHg (Valsalva)	LVOT gradienty: 21 mmHg (spoczynkowy) 35 mmHg (Valsalva)
proBNP 3772 pg/ml	proBNP 1227 pg/ml	proBNP 1460 pg/ml	proBNP 2058 pg/ml	proBNP 428 pg/ml
hs-TnT 0,020 ug/l	hs-TnT 0,015 ug/l	hs-TnT 0,015 ug/l	hs-TnT 0,017 ug/l	hs-TnT 0,013 ug/l

Opracowanie własne

Wnioski:

- Leczenie **mawakamtenem** u pacjenta z genetycznie potwierdzoną HOCM i mutacją. MYBPC3, objawowego pomimo leczenia beta-blokerem, przyniosło **istotną klinicznie, laboratroyjnie i echokardiograficznie poprawę**.

- Spektakularna poprawa samopoczucia nastąpiła w krótkim okresie czasu od włączenia leczenia.

- Przy optymalnej dawce mawakamtenu odnotowywano spadek gradientów w drodze odpływu lewej komory oraz obniżenie wartości nt-pro-BNP, bez istotnego obniżenia LVEF.

- W trakcie 4 miesięcznej terapii mawakamtenem nie odnotowano istotnych zmian w zakresie obrazów rezonansu serca dotyczących obszarów późnego wzmocnienia kontrastowego (LGE) oraz aktywnej przebudowy (obrzęku i włóknienia).

- Terapia jest dobrze tolerowana i kontynuowana – pacjent jest monitorowany adekwatnie do wytycznych programu lekowego B162.

Opracowanie własne

„Jak większe jest szczęście być zdrowym niż bogatym, tak mniejszym jest nieszczęściem ubóstwo niż choroba”

Sokrates

FORUM kardiomiopatii

Dziękuję!

Dr n. med. Patrycja Piątek-Matuszak

Klinika Kardiologii PUM
USK2 w Szczecinie

patrycjaagatapiatek@gmail.com

Bristol Myers Squibb®