

NCS – KVALITETSUTVALGET

2014 ESC GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx>
European Heart Journal 2014;35:2733-79
doi:10.1093/eurheartj/ehu284

Kvalitetsutvalget har innhentet felles uttalelse fra:

Lege Vibeke Almaas, Kardiologisk
avdeling, Oslo universitetssykehus,
Rikshospitalet
Kardiolog dr.med. Hans Halvor Bjørnstad,
Aleris medisinske senter, Bergen

Deres vurdering for norske forhold gjengis (noe forkortet og tilpasset av KU):

De nye retningslinjene fra ESC for hypertro-
fisk kardiomyopati (HCM) er en oppgrade-
ring av de forrige europeiske/amerikanske
retningslinjene som kom i 2003, og av de
amerikanske som kom i 2011. Retningslin-
jene omhandler både voksne og barn med
HCM, men i denne kommentaren har vi kun
tatt for oss voksne pasienter. De vesent-
ligste endringene i dokumentet gjelder: 1)
definisjonen av HCM, 2) nye anbefalinger
i forhold til indikasjon for ICD, 3) multidisi-
plinære HCM-team og 4) sidestilling av
kirurgisk myektomi og septumablasjon med
alkohol (SAA) som gradientreducerende

behandling (med visse forbehold). Selv om HCM er en ikke uvanlig hjertesykdom, finnes det nesten ikke randomiserte, kontrollerte, kliniske undersøkelser av HCM-pasienter. Dokumentet bygger derfor hovedsakelig på observasjonelle kohortstudier og ekspertuttalelser, med klasse-1 evidensnivå B som den sterkeste anbefalingen.

Definisjon, diagnose og etiologi

HCM is defined by the presence of increased left ventricular wall thickness >15 mm measured by any imaging technique, that is not solely explained by abnormal loading conditions. I de amerikanske retningslinjene fra 2011 ble HCM-diagnosen knyttet til påvisning av sykdomsgivende sarkomer-mutasjoner og ble definert som *unexplained left ventricle hypertrophy associated with non-dilated ventricular chambers in the absence of another cardiac or systemic disease that itself would be capable of producing the magnitude of hypertrophy evident in a given patient.* I retningslinjene fra 2014 definerer man HCM rent morfologisk, med mulighet for familiære/genetiske og ikke-familiære former. Denne definisjonen bygger på den generelle kardiomyopati-definisjonen fra 2008. Sarkomer-mutasjoner påvises hos 40-60 % av unge/voksne HCM-pasienter, og i 5-10 % av voksne HCM-pasienter påvises andre genetiske årsaker (Fabrys sykdom) eller ikke-genetiske årsaker (amyloidose). I 25-30 % er årsaken til HCM ukjent. Hos barn vil HCM-diagnosen oftere være knyttet til metabolske sykdommer eller syndromer.

Retningslinjene vektlegger en systematisk utredning av pasienten ved mistanke om HCM. I praksis vil det si at man undersøker med tanke på aortastenose, hypertensiv hjertesykdom, idrettshjerte, basal septal hypertrofi hos eldre, avleiringsykdommer (amyloidose, Fabry, hemokromatose) og nevromuskulære sykdommer.

For å skille mellom hypertensiv hjertesykdom og HCM assosiert med hypertensjon, henvises det til tabell 9 i dokumentet. I forhold til idrettshjerte og HCM er det i *Web addenda* en omfattende Web-tabell 7 med ulike kliniske funn som trekker i retning av HCM, for eksempel at HCM-diagnosen er sannsynlig dersom

mitralringsshastighetene målt med vevs-doppler (e' og s') er < 9 cm/s.

Som i 2011 er genetisk testing av HCM-pasienten (indeks-pasient) anbefalt 1) for å konfirmere HCM-diagnosen (anbefaling I-B) og 2) med tanke på genetisk testing av familiemedlemmer (I-B). I klinisk praksis har det ingen betydning hvilken sarkomer-mutasjon som er påvist, men studier har vist at genotype-positive HCM-pasienter har dårligere prognose enn genotype-negative.

Ekkokardiografi

Som i tidligere retningslinjer anbefales vurdering av maksimal veggtykkelse i hvilket som helst segment av venstre (eller høyre) ventrikel i 3 nivåer i kortakse (anbefaling I-C). Bestemmelse av veggtykkelse får konsekvenser for risikovurdering med tanke på ICD. HCM-pasienter klassifiseres som *basal obstruktive* (hvilegradient ≥ 30 mm Hg), *labil obstruktive* (provosert gradient ≥ 30 mm Hg (Valsalva-/belastningsindusert)) og *non-obstruktive* (hvile- og provosert gradient < 30 mm Hg). Som en konsekvens av dette anbefales måling av utløpsgradienten både i hvile og i forbindelse med Valsalva-manøver i liggende/halvt sittende stilling, evt. å vurdere gradienten i stående stilling (anbefaling I-B). Det presiseres at symptomatiske non-obstruktive HCM-pasienter med hvile-, Valsalva-indusert eller stående utløpsgradient < 50 mm Hg bør undersøkes med ergometrisk stressekkokardiografi (ikke dobutamin-stressekkokardiografi) for påvisning av en eventuell belastningsindusert gradient ≥ 50 mm Hg (anbefaling I-B). Ved påvisning av slik gradient må gradientreduserende behandling vurderes (I-C).

Prinsipielt har alle pasienter med HCM diastolisk dysfunksjon. Dessverre er det ikke ett enkelt ekkokardiografisk parameter som kan si noe sikkert om graden av diastolisk dysfunksjon, men E/A-ratio ≥ 2 og E-bølge deselerasjonstid ≤ 150 ms er assosiert med dårligere prognose. Hos HCM-pasienter er det dårlig korrelasjon mellom doppler-derivert estimat for fyllingstrykk (E/e') og katetermålt trykk. Men dersom man måler $E/e' > 12-15$, er det sannsynligvis et forøket endediastolisk trykk med mindre det er en betydelig mitral-insuffisiens. Pulmonal hypertensjon har

prognostisk betydning ved HCM, og måling av trikuspidalgradienten er viktig (I-C). Med tanke på utvikling av paroksyttisk atrieflimmer anbefales regelmessig måling av venstre atriums størrelse. Ved påvisning av venstre atriumdiameter ≥ 45 mm hos HCM-pasienter med sinusrytme, anbefales Holter-registrering hver 6. måned (IIa-C).

MR-undersøkelse

MR-undersøkelse med gadolinium-kontrast anbefales nå vurdert ved utredningen med tanke på differensialdiagnostiske betraktninger (I-C). Som i 2011 anbefales MR for å kartlegge utbredelsen av hypertrofi ved redusert ekkokardiografisk innsyn (I-B) og i forkant av septumreduserende behandling (IIb-C). MR-undersøkelse med kontrast har en viss betydning i forhold til å predikere mortalitet, men foreløpig er det ikke nok data til å benytte MR i risikovurdering for plutselig død. MR med kontrast er likevel nyttig ved tvil om ICD-indikasjon. Dersom det er utbredt kontrastopptak, trekker det i retning av ICD. Dersom alle som får HCM-diagnosen skal undersøkes med MR, vil det bli et kapasitetsproblem. Vi mener at man ikke nødvendigvis må gjøre MR-undersøkelse der man ved anamnese, klinisk undersøkelse, EKG, 48 timers Holter-registrering og ekkokardiografi er rimelig sikker på diagnosen, og dersom det ikke er ICD-indikasjon. Hos pasienter med betydelig hypertrofi (veggykkelse over 2-2,5 cm) mener vi at MR bør utføres. Det kreves spesiell radiologisk kompetanse for å vurdere MR-undersøkelse av myokard (I-C).

HCM-SCD-risikokalkulator

En av de viktigste endringene i anbefalingene gjelder risikostatifisering for primærprofylaktisk ICD. Tidligere har ICD vært aktuelt ved tilstedeværelse av ≥ 2 av 5 risikofaktorer (plutselig død i familien, ikke-vedvarende ventrikkeltakykardi, uforklarlig synkope, veggykkelse ≥ 3 cm, patologisk blodtrykksrespons under belastning). Dokumentet anbefaler at man benytter HCM Risk-SCD-kalkulator for å bestemme 5-års-risiko for plutselig død hos voksne pasienter (I-B). På bakgrunn av 7 prediksjonsfaktorer (alder, plutselig død i familien, uforklarlig synkope, utløpsgradient, maksimal veggykkelse, venstre atriums

diameter, ikke-vedvarende VT) beregnes lav (< 4 %), intermediaær (4-6 %) og høy (≥ 6 %) 5-års-risiko for plutselig død. Ved høy risiko *should ICD be considered*, ved intermediaær risiko *may ICD be considered* og ved lav risiko *is ICD generally not indicated*. HCM Risk-SCD-kalkulatoren finnes på hjemmesidene til ESC, under Guidelines & Surveys. Det understrekes imidlertid i originaldokumentet at målet for modellen «is not to render physicians' clinical judgment obsolete, but rather to complement clinical reasoning...» (O'Mahony et al. Eur Heart J 2013). Vi anbefaler at pasientene henvises sentralt til HCM-team angående vurdering av ICD-indikasjon. Anbefaling av ICD som sekundærprofylakse etter overlevd hjertestans eller vedvarende VT, er uendret (anbefaling I-B).

Medikamentell behandling

Det er ingen endring av anbefalingene med tanke på den medikamentelle behandlingen. Betablokker er førstevalg hos symptomatiske obstruktive HCM-pasienter (I-B). Dersom betablokker ikke har effekt, omtales kombinasjonen disopyramid/betablokker før verapamil (I-B). I norsk klinisk praksis har nok verapamil vært mer brukt enn kombinasjonen disopyramid/betablokker. Disopyramid er godt dokumentert hos HCM-pasienter, og kan sannsynligvis brukes mer enn det gjøres i dag, spesielt ved brystmerter relatert til HCM. Ved oppstart med disopyramid må man vurdere å ha pasienten innlagt på sykehus for kontinuerlig rytmeovervåking. Monoterapi med disopyramid nevnes også, men en må her være oppmerksom på økt ventrikkelrespons ved evt. atrieflimmer (anbefaling IIb-C). Hos obstruktive HCM-pasienter med høy gradient (≥ 100 mm Hg) må man være forsiktig med verapamil. Dersom man ikke oppnår symptomatisk respons og det foreligger en signifikant gradient i utløpstraktus, skal pasienten utredes med tanke på septumreduserende behandling (I-B). Hos asymptomatiske pasienter med hvile- eller provoserbar obstruksjon kan man vurdere betablokker eller verapamil (anbefaling IIb-C).

Non-obstruktive HCM-pasienter med symptomer (NYHA-funksjonsklasse II-IV) og bevart ejsjonsfraksjon

(EF) anbefales betablokker, verapamil eller diltiazem, evt. lavdose loop- og thiazid-diuretika som symptomatisk behandling (IIa-C). Non-obstruktive pasienter med symptomer og redusert EF (< 50 %) anbefales konvensjonell hjertesviktbehandling (IIa-C).

Hos pasienter med HCM og atrieflimmer er det indikasjon for livslang antikoagulasjonsbehandling med vitamin-K-antagonist, uavhengig av øvrige risikofaktorer (anbefaling I-B). Det åpnes for bruk av nye orale antikoagulantia (NOAK). I retningslinjene presiseres det at CHA_2DS_2-VASc -score *ikke* skal benyttes på HCM-pasienter, fordi HCM og atrieflimmer i seg selv gir indikasjon for antikoagulasjon, og CHA_2DS_2-VASc -score er ikke evaluert i denne populasjonen.

Septumreduserende behandling

Til forskjell fra tidligere retningslinjer side-stilles alkohol-ablasjon (SAA) og kirurgisk myektomi hos pasienter med hvile- eller provosert utløpsgradient ≥ 50 mm Hg og symptomer (NYHA klasse III-IV) til tross for maksimal medikamentell behandling. Men myektomi foretrekkes dersom det foreligger tilleggsfaktorer (koronarsykdom eller betydningsfull klaffesykdom) eller det er nødvendig med utvidet operasjon som for eksempel papille-muskel-intervensjon. I dokumentet anbefales det at operatørene bør utføre minimum 10 SAA-er eller 10 myektomier per år (anbefaling I-C).

Familiemedlemmer

Anbefalinger om undersøkelse av familiemedlemmer er ikke endret i forhold til tidligere. Dersom indeks-pasienten er genotype-positiv, anbefales det at voksne førstegradsslektninger henvises til genetisk veiledningssamtale forut for evt. genetisk testing (I-B). Kun genotype-positive familiemedlemmer trenger kardiologisk undersøkelse og oppfølging. Dokumentet sier ikke noe om frekvensen av disse kontrollene, men i retningslinjene fra 2011 anbefales kardiologisk undersøkelse (EKG og ekkokardiografi) hvert 5. år for voksne bærere uten hypertrofi.

Når indeks-pasienten er genotype-negativ og det ikke foreligger noen annen åpenbar årsak til HCM-diagnosen,

anbefales kardiologisk undersøkelse (EKG og ekkokardiografi) for alle voksne førstegradsslektninger hvert 2. - 5. år (IIa-C).

Dokumentet gir ingen klare retningslinjer om idrett for mutasjonsbærere uten hypertrofi. Det vises imidlertid til sportsanbefalingene fra 2006 (Eur J Cardiovasc Prev Rehabil) hvor konkurranse-idrett og idrett med høy dynamisk og statisk intensitet ikke anbefales.

Graviditet og fødsel

Generelt kan man si at de fleste kvinner med asymptomatisk non-obstruktiv HCM tolererer en graviditet godt. Men gravide kvinner med symptomatisk HCM har økt risiko i forbindelse med graviditet og fødsel. Vi anbefaler at alle kvinnelige HCM-pasienter som er gravide, henvises til sentre med spesialkompetanse.

HCM-team

I dokumentet legges det vekt på henvisning til sentre med multidisiplinære HCM-team (IIa-C); spesielt for pasienter med usikker diagnose og symptomer (I-C). Prevalensen av HCM rapporteres oftest til å være 1:500 (0,2 %), dvs. 10 000 pasienter i Norge. Norsk geografi tilsier en viss desentralisering i forhold til hvem som skal behandle HCM-pasientene. Uansett påpekes det i dokumentet betydningen av multidisiplinære HCM-team med kompetanse innen klinikk, genetikk, bilde- og invasiv diagnostikk, elektrofysiologi og ICD-vurdering. Vi anbefaler at man henviser pasienter til HCM-team i forbindelse med ICD-vurderinger og med tanke på indikasjon for septumreduserende behandling. Pasientene bør også henvises dersom man er i tvil om diagnosen, og dersom man er usikker i forhold til genetisk testing.

Generell oppfølging av HCM-pasienten

Pasienter med HCM anbefales årlig kontroll (evt. hvert annet år) med tanke på systolisk og diastolisk funksjon, obstruksjon, rytme-forstyrrelser (atrieflimmer, ikke-vedvarende VT) og risiko for plutselig død. Ved påvisning av venstre atrium-diameter på ≥ 45 mm hos pasienter med sinusrytme, anbefales 48 timers EKG hver 6. - 12. måned med

tanke på utvikling av paroksyttisk atrieflimmer. Belastningstest, evt. med oksygenopp-tak (IIb-C), anbefales hvert 2. - 3. år hos stabile pasienter, men årlig hos symptomatiske pasienter (IIa-C). MR-undersøkelse anbefales hvert 5. år hos stabile pasienter og hvert 2. - 3. år hos pasienter med progressiv sykdom.

Konklusjon

De nye retningslinjene for HCM er presentert systematisk og grundig, og dokumentet vil fungere godt som et oppslagsverk i det praktiske kliniske arbeidet med HCM-pasienter.

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 23.02.2015):

Som det fremgår av uttalelsen fra fag-ekspertene, gir de nye retningslinjene om hypertrofisk kardiomyopati en god oversikt over klinikk, utredning, behandling og risikostratifisering. Hypertrofisk kardiomyopati er så utbredt i befolkningen at enhver kardiolog bør ha kjennskap til og selvstendig kunne behandle de vanligste manifestasjonene. Vi vil som eksempel nevne indikasjon for antikoagulasjon ved påvist atrieflimmer, uavhengig av CHA₂DS₂-VASc-score. Genetisk testing medfører at man må forholde seg til en økende andel «friske mutasjonsbærere».

Oslo den 23.2.2015

Ole-Gunnar Anfinssen
leder
(sign)

Tonje Amb Aksnes
(sign)

Vernon Bonarjee
(sign)

NCS har i styremøte den 2.3.2015 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.

Men det bør også i hver helseregion finnes «HCM-team» med mer spesialisert kunnskap og interesse i forhold til genetisk testing, invasiv behandling og implanterbar hjertestarter til HCM-pasienter. ICD-implantasjon innebærer for eksempel en del utfordringer med oversensing eller høy defibrilleringsterskel som ikke er så vanlig i andre ICD-populasjoner.

Vi vil varmt anbefale den enkelte kollega å gjøre seg kjent med disse retningslinjene og gjerne laste ned den tilhørende «mobile app» som inneholder det meste av informasjonen (inkludert risikokalulatoren) i kortform. Og vi anbefaler at NCS gir sin tilslutning («endorsement») til retningslinjene.

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.