2023 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CARDIOMYOPATHIES

Elena Arbelo, Alexandros Protonotarios, Juan R. Gimeno et al. Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2023; 44: 3503-3626.

Kvalitetsutvalget har innhentet felles uttalelse fra:

Overlege Vibeke M. Almaas, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Overlege Bjørnar Grenne, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital

Retningslinjene for kardiomyopatier er et nytt dokument fra ESC, bortsett fra kapitlet om hypertrofisk kardiomyopati (HCM), som er en oppdatering av en retningslinje fra 2014. Retningslinjene for kardiomyopati er omfattende, men få anbefalinger har evidensnivå A (flere randomiserte studier).

Generelt

Kardiomyopati-definisjonen er uendret: Myokardsykdom der hjertemuskelen er strukturelt og funksjonelt unormal, med samtidig fravær av koronarsykdom, hypertensjon, klaffesykdom eller medfødt hjertefeil som kan forklare de observerte funnene. Retningslinjene anbefaler en systematisk og bred (såkalt *multiparametrisk) diagnostisering,* som har til hensikt *å beskrive pasientens fenotype med utgangspunkt i myokards dominerende morfologiske og funksjonelle karakteristika,* for deretter å identifisere korrekt etiologi (*«phenotype-based aetiological diagnosis»*) og gi beste behandling. Dette fremstilles oversiktlig og fint i figurer. Her deler man inn hierarkisk med (1) klinisk scenario (symptomer, tilfeldig oppdaget eller familie-screening), (2) morfologisk og funksjonell karakterisering (inkludert å lete etter arrvev), (3) fenotype/etiologi, (4) tilleggstrekk ("additional traits") som for eksempel arytmier/ledningsforstyrrelse og (5) generell og fenotype-spesifikk behandling.

Fem grunnleggende fenotyper defineres: HCM, dilatert kardiomyopati (DCM), ikke-dilatert venstre ventrikkel kardiomyopati (NDLVC), arytmogen høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC) og restriktiv kardiomyopati (RVC). Venstre ventrikkel non-compaction defineres ikke lenger som en egen fenotype, men betegnes hypertrabekulering. Retningslinjene vektlegger betydelig overlapp mellom de ulike fenotypene og anbefaler at klassifiseringen baseres på dominerende fenotype og symptombilde ved diagnosetidspunkt.

Dokumentet gir omfattende anbefalinger om genetisk utredning. Bestemte høyrisiko genvarianter blir løftet frem som viktig for å predikere plutselig hjertedød, sammen med risikoalgoritmer ("kalkulatorer"). Individualisert vurdering, inklusjon av pasientene i beslutningsprosessen og ekspert-team vektlegges. Videre påpekes varierende manifestasjoner av kardiomyopatier i ulike aldre, og utredning hos barn omtales i egne avsnitt. Det gis anbefalinger for fysisk aktivitet, deltakelse i organisert idrett og særskilte forhold omkring svangerskap.

Utredning og behandling

Kardiomyopati er en hyppigere årsak til hjertesvikt og arytmi enn tidligere antatt. Systematisk *multiparametrisk tilnærming* inkluderer klinisk undersøkelse av pasient, slektsanamnese/slektstre, EKG, målrettet laboratoriemessig utredning og multimodal bildediagnostikk (ekkokardiografi, hjerte-MR, CT og nukleæravbildning).

For slektsanamnese anbefales detaljert familietre i tre-fire generasjoner for å kartlegge arvegang, identifisere risiko-pasienter og sannsynliggjøre om det foreligger familiær kardiomyopati. Dokumentet presenterer omfattende tabeller med karakteristiske EKG-funn ved

de ulike fenotypene og laboratorieprøver med tanke på annen spesifikk årsak.

Ekkokardiografi er den mest sentrale modaliteten, både for primærvurdering av morfologi (dvs. hypertrofi, dilatasjon og vevskarakteristika) og funksjon (dvs. systolisk og diastolisk ventrikkelfunksjon), samt for oppfølging. Hjerte-MR har fått en sterk posisjon og er nødvendig for å lete etter arrvev og ofte også nødvendig for å bestemme fenotype og for risikostratifisering. Hjerte-MR kan også vurderes hos genotype positive/fenotype negative familiemedlemmer for å finne subklinisk sykdom. Nukleærmedisinske undersøkelser er aktuelt i utvalgte situasjoner for å identifisere spesifikk etiologi, f.eks. transtyretinamyloidose (ATTR-amyloidose) (scintigrafi) og inflammatoriske kardiomyopatier (PET). CT har foreløpig en mindre rolle ved kardiomyopatier.

Genetisk testing og genetisk veiledning

Det anbefales genetisk testing av pasienter (også post mortem) som fyller de diagnostiske kriteriene for kardiomyopati-diagnose, og hvor genetisk testing kan få diagnostiske, prognostiske, terapeutiske *eller* familiære/reproduktive konsekvenser. Om det skal gjøres genetisk testing ved borderline fenotype, bør vurderes av ekspert-team. Retningslinjene presiserer at alle, også indeks-pasient hvor det bestilles diagnostisk gentest, skal få *pre- og post-test genetisk veiledning* og at helsepersonell med genetisk erfaring skal gi slik veiledning. Positivt gensvar utløser testing av første-grads slektninger, som testes kun for sykdomsgivende variant.

Avhengig av om gen-varianten som påvises er assosiert med en bestemt fenotype eller ikke, klassifiseres variantene i fem ulike klasser: sikker eller sannsynlig sykdomsgivende variant, variant med usikker signifikans (VUS) og ikke-sykdomsgivende (benign eller sannsynlig benign) variant. Det påpekes at genvarianter kan få ny klassifikasjon med ny kunnskap, noe pasienter bør opplyses om.

Dokumentet gir gode systematiske oversikter i forhold til ikke-genetiske årsaker til de ulike fenotypene.

Generelle prinsipper for behandling

Hjertesvikt

Prinsipielt anbefales å følge 2021 ESC retningslinjer for akutt og kronisk hjertesvikt. Studier indikerer at redusering og/eller seponering av retningslinjeanbefalt medikamentell behanding fører til residiv av hjertesvikt, og retningslinjene anbefaler fortsatt hjertesviktbehandling av DCM- og NDLVC-pasienter etter normalisering av myokardfunksjon. Foreløpig finnes ikke studier som støtter medikamentell behandling som profylakse mot sykdomsutvikling hos friske genbærere.

Behandling av atriale arytmier

Atrieflimmer er den vanligste arytmien ved alle kardiomyopatier. Bortsett fra ved amyloidose, HCM og RCM, som har spesielt høy risiko for hjerneslag og lav terskel for antikoagulasjonsbehandling, skal CHA_2DS_2-VASc score benyttes. For frekvenskontroll og rytmekontroll gjelder de generelle atrieflimmer-retningslinjene. Dokumentet gir en svært god tabellarisk oversikt over forekomst og behandling for de ulike kardiomyopati-fenotypene.

Behandling av ventrikulære arytmier

Anbefalingene om sekundærprofylaktisk ICD følger i hovedsak ESC 2022-retnings-linjene for ventrikulære arytmier (VA) og plutselig død ("sudden cardiac death (SCD)") og er de samme for alle fenotypene. For primærprofylakse er det ulike vurderinger i forhold til fenotype og spesifikke høyrisiko-genotyper, der disse retningslinjene blant annet legger større vekt på pasientmedbestemmelse og vurdering i ekspert-team. Det er viktig å være klar over at aktuelle retningslinjer avviker fra 2022 ESC retningslinjer for VA og SCD på enkelte punkter.

Rutineoppfølging av kardiomyopatipasienter

Retningslinjene anbefaler livslang oppfølging av pasienter med genetisk kardiomyopati. For klinisk stabile

pasienter anbefales rutinekontroll med multiparametrisk tilnærming inkludert EKG, ekkokardiografi og eventuelt Holter-EKG samt risikovurdering i forhold til primærprofylaktisk ICD hvert eller annenhvert år. Hjerte-MR vurderes hvert 2.-5. år og ergo-spirometri hvert 2.-3. år, der man finner indikasjon for det. Ved økende hjertesvikt- eller arytmisymptomer anbefales hyppigere kontroller.

Familie-screening og oppfølging av slektninger

Genbærere og familiemedlemmer i slekter der det ikke påvises sykdomsgivende variant, men der det klinisk er stor sannsynlighet for genetisk kardiomyopati, anbefales fulgt opp med multiparametrisk tilnærming. Fra barnealder og opp til 60 års alder anbefales undersøkelse med EKG og ekkokardiografi med 1-3 års mellomrom. Etter 60 års alder anbefales undersøkelse hvert 3.-5. år. Indikasjon for tilleggsundersøkelser med Holter-EKG og/eller belastningstest vurderes i forhold til aktuelle symptomer, genotype og sykdomsbyrde i familien. Hjerte-MR vurderes i tillegg til ekkokardiografi ved første kontroll. Når det påvises VUS hos proband, anbefales segregasjonsanalyse, dvs. kardiologisk vurdering og genetisk testing av alle førstegradsslektninger.

Ved usikker fenotype, negativ gentest og negativ slektsanamnese er det mest sannsynlig ikke nødvendig å undersøke slektningene.

Spesifikke kardiomyopati-fenotyper

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Betablokker, kalsiumblokker og/eller disopyramid har klasse 1B-indikasjon for symptomatiske HCM-pasienter med utløpsobstruksjon (LVOTO ≥ 50 mm Hg). Cardiac myosin ATPase-hemmeren mavakamten har fått klasse IIaA-indikasjon og anbefales først dersom betablokker, kalsiumblokker og/eller disopyramid ikke har tilstrekkelig effekt eller er dårlig tolerert. Mavakamten anbefales i utgangspunktet kombinert med betablokker eller kalsiumblokker. Ved fortsatt symptomer har intervensjon med septalreduksjon klasse 1B-indikasjon.

For vurdering av primærprofylakse anbefales det å anslå 5 års SCD-risiko med HCM SCD risikokalkulator fra HCM-retningslinjene fra 2014, og late gadolinium enhancement (LGE) > 15 % på hjerte-MR og ejeksjonsfraksjon (EF) < 40 % høyner risikoen (såkalt "røde flagg"). Sammenlignet med 2022 ESC-retningslinjene for VA og SCD har unormal blodtrykks-respons, apikalt aneurisme og patogen sarkomer-mutasjon ikke samme status som røde flagg. I aktuelle retningslinjer legges det betydelig vekt på pasientmedbestemmelse og vurdering i ekspert-team.

Dokumentet inneholder gode systematiske oversikter i forhold til utredning med tanke på annen årsak til myokardhypertrofi, spesielt gjelder dette ved negativ genetisk utredning og ved mistanke om syndromal eller metabolsk kardiomyopati. Siden det nå finnes målrettet behandling mot HCM, Anderson-Fabrys sykdom og ATTR-amyloidose, er det avgjørende å stille korrekt etiologisk diagnose.

Dilatert kardiomyopati (DCM)

Opptil 40 % av DCM-tilfellene er knyttet til patogene genvarianter, og identifikasjon av genetisk årsak er sentralt både for diagnostikk og prognostisk vurdering *(høyrisiko-genvarianter)*. Ekkokardiografi er førstevalg i utredningen, og hjerte-MR anbefales hos alle både for etiologi og risikovurdering.

Behandling av hjertesvikt og arytmi er i utgangspunktet uavhengig av etiologi, og det vises til ESCs øvrige retningslinjer. Ved primærprofylaktisk ICD vil ulike høyrisiko genotyper (f.eks. LMNA- og FLNC-genvarianter) få stor betydning for risikovurderingen ved EF > 35 %, og synkope og LGE på MR regnes som røde flagg. For spesifikke undergrupper anbefales egne risikokalkulatorer for å veilede ICD-implantasjon, i tillegg til pasientmedbestemmelse og vurdering i ekspert-team. Til forskjell fra 2022 ESC-retningslinjene for VA og SCD er elektrofysiologisk undersøkelse ikke nevnt i flytskjemaet, men skal vurderes ved usikker årsak til synkope.

Ikke-dilatert venstre ventrikkel kardiomyopati

NDLVC defineres av ikke-iskemisk arrdannelse eller fettvevserstatning i venstre ventrikkel, uten kammerdilatasjon, som ikke utelukkende kan forklares ved unormale belastningsforhold eller koronarsykdom. Global eller regional systolisk dysfunksjon kan være til stede, men er ikke nødvendig for diagnosen. For NDLVC legges det spesiell vekt på å identifisere ledningsog rytmeforstyrrelser, ettersom dette er vanlige fenotypiske karakteristika i tidlig sykdomsforløp. Det er overlapp med gener som disponerer for andre kardiomyopatier, spesielt DCM. Behandling av hjertesvikt og arytmi følger de øvrige ESC-retningslinjene. NDLVC er en heterogen gruppe, med stort behov for individualisert utredning og behandling, spesielt for prediksjon og forebygging av plutselig hjertedød. I likhet med DCM har spesifikke høyrisiko genotyper, spesielt LMNA, stor betydning for risikostratifiseringen ved primærprofylakse.

Arytmogen høyre ventrikkelkardiomyopati (ARVC)

De nye retningslinjene argumenterer for å beholde ARVC som en distinkt fenotypisk kategori fremfor det mer overordnede begrepet "arytmogen kardiomyopati". I tråd med hovedprinsippet i dokumentet anbefales det at fenotypisk kategori defineres ut fra den mest fremtredende morfologien ved diagnosetidspunkt. I familier med typisk ARVC-genotype kan det derfor også være DCM- og NDLVC-fenotyper.

ARVC-diagnosen følger de etablerte diagnostiske kriteriene der hjerte-MR er helt sentralt. Menn affiseres hyppigere enn kvinner, med tidligere sykdomsdebut og alvorligere fenotype. ARVC skal mistenkes hos ungdommer og unge voksne med palpitasjoner, synkope og/eller overlevd hjertestans.

Behandlingen fokuserer på å redusere sykdomsprogresjon (livsstilsmodifikasjon), og å forebygge plutselig hjertedød. Det anbefales årlig Holter-EKG, antiarytmiske medikamenter (betablokker) og ablasjonsbehandling for residiverende ventrikkelarytmier. Anbefalinger for primærprofylakse skiller seg lite fra 2022 ESC-retningslinjene for VA og SCD, men i aktuelle retningslinjer oppfordres det til risikostratifisering ved bruk av ARVC Risk Calculator (www.arvcrisk.com), pasientmedbestemmelse og vurdering i ekspert-team.

Restriktiv kardiomyopati (RCM)

RCM manifesterer seg vanligvis som hjertesvikt med bevart EF (HFpEF) og er assosiert med dårligst prognose av alle kardiomyopati-fenotypene. Pasienter med RCM blir ofte transplantasjonskandidater. Prognosen avhenger i stor grad av den restriktive fysiologien. Bred bildemessig utredning, og i noen tilfeller endomyokardbiopsi, anbefales for å skille RCM fra HCM og DCM med restriktiv fysiologi samt diagnostisere underliggende etiologi. Presis etiologisk diagnose, inkludert genetisk testing, kan i flere tilfeller få målrettede behandlingsmessige konsekvenser (f.eks. enzymerstattende behandling ved Anderson- Fabrys sykdom og Pompe sykdom og immundempende behandling ved sarkoidose).

Spesielle populasjoner

Kardiomyopatier, som man tidligere oppfattet som sekundære til eksterne faktorer, kan også ha underliggende genetisk årsak, f.eks. alkoholisk kardiomyopati, cancer-terapi-indusert kardiomyopati og peripartum kardiomyopati. Også hos pasienter med akutt myokarditt er sykdomsgivende mutasjon vanlig, og disse har alvorligere sykdomsforløp med økt risiko for residiv og ventrikulær arytmi.

Konklusjon

De nye retningslinjene innebærer en strukturert multiparametrisk tilnærming, med vekt på funksjonell og morfologisk karakterisering for å identifisere fenotype og underliggende årsak. Gjennomgående er dokumentet velskrevet og vil være nyttig for alle som utreder og behandler kardiomyopati-pasienter. Vi møter disse pasientene i alle grener av kardiologien. Derfor kreves grundig kjennskap til stadig mer komplekse diagnostiske muligheter og nye behandlinger. Spesielt har flere nye sykdomsspesifikke legemidler kommet på markedet, og en rekke nye er under utprøving.

Retningslinjene innebærer en dreining mot mer individualisert vurdering

av primærprofylaktisk ICD med bruk av risikokalkulatorer og vurdering i ekspert-team hvor også 2022 ESC-retningslinjene for VA og SCD bør hensyntas. Ablasjons-behandling har fått større plass for behandling ved ventrikkelarytmi, og pasienten skal inkluderes i diskusjonen.

Det er betydelig overlapp, og i stor grad overenstemmelse, mellom ESC-anbefalingene og de norske anbefalingene for genetisk kardiologi (Hjerteforum, Suppl. N 1/2022/vol 35). Denne anbefalingen er tilpasset norske forhold og gir viktig informasjon. En nyhet med ESC-retningslinjene er mer bruk av hjerte-MR som spesielt har en viktig rolle ved diagnosetidspunktet. I forhold til bruk av hjerte-MR ved senere kontroller må man vurdere sannsynligheten for at svaret vil få klinisk konsekvens, både på grunn av kapasitetsproblemer og usikkerhet ved tolkning. Det er et klart behov for at norske kardiologer øker kompetansen på multimodal bildediagnostikk. ESC-retningslinjene anbefaler også mer gentesting. De nye retningslinjene anbefaler *pre- og posttest genetisk veiledning av indekspasienter*, noe som vil omfatte et stort antall pasienter. Vi bemerker at norsk lov kun krever genetisk veiledning i forkant av genetisk testing hos friske familiemedlemmer. Det er derfor i Norge ikke et krav om genetisk veiledning i forkant av diagnostisk gentest, men det er viktig at indekspasienten får informasjon om konsekvensene av slik testing. I tråd med norske anbefalinger for genetisk kardiologi mener vi at indekspasienter, hvor det ved diagnostisk gentest påvises en sykdomsgivende variant, kan henvises til genetisk avdeling og/eller senter med erfaring innen kardiogenetikk for posttest genetisk veiledning.

De nye anbefalingene fra ESC vil legge føringer for fenotypisk klassifisering, diagnostikk, behandling og forskning internasjonalt, og vi mener derfor at vi i Norge skal følge disse oppdaterte klassifiseringene. Det er behov for at vi bygger bredere kompetanse blant norske kardiologer på multimodal bildediagnostikk og det voksende fagfeltet kardiogenetikk.

Kvalitetsutvalgets vurdering (januar 2024):

"2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies" bedømmes av kvalitetsutvalget og de norske ekspertene som å være et godt og nyttig dokument. Kardiomyopatier kan diagnostiseres i ulike situasjoner, og de tidligere figurene i retningslinjen gir god oversikt over vanlige kliniske scenarioer ved diagnose og faktorer som skal avklares for pasienter med kardiomyopati. Retningslinjene angir individuell risikoprediksjon der genetisk kartlegging og bildediagnostikk, spesielt med MR-hjert, har fått større plass. Dette får dermed også betydning for indikasjon for ICD. Pasienten skal også involveres i behandlingsvalg, for eksempel rundt ablasjonsbehandling og ICD-implantasjon.

Med disse retningslinjene så vil det være behov for å bygge mer kompetanse om genetikk blant leger som behandler pasienter med kardiomyopati. Det må også sikres kapasitet til bildediagnostikk i henhold til retningslinjene med både ekkokardiografi og i økende grad hjerte-MR.

Våre eksperter har gitt en god vurdering av innholdet i dokumentet og poengtert endringer i forhold til tidligere utgaver og anvendelse etter norske forhold. De har ikke avdekket forhold som tilsier at Norge skal fravike denne europeiske retningslinjen. KU vil derfor anbefale at NCS gir sin tilslutning til denne retningslinjen fra ESC.

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. 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.

NCS har i styremøte 08.02.2024 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.

Kvalitetsutvalget i NCS

Helge Røsjø
leder

Jarle Jortveit

Dana Cramariuc