

lek. Matylda Magdalena Mazur

**Ocena współczesnych metod leczenia zaawansowanej
niewydolności serca u dorosłych pacjentów
z kardiomiopatią przerostową**

**Assessment of the contemporary advanced heart failure
therapies in adults with hypertrophic cardiomyopathy**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Wojciech Braksator



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Warszawa, 2024

SŁOWA KLUCZOWE

kardiomiopatia przerostowa, niewydolność serca, przeszczepienie serca, mechaniczne wspomaganie krążenia, urządzenie wspomagające pracę lewej komory, śmiertelność, przeżywalność

KEYWORDS

hypertrophic cardiomyopathy, heart failure, heart transplantation, mechanical circulatory support, left ventricular assist device, mortality, survival

Spis treści

1. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ	5
2. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	6
3. STRESZCZENIE	9
4. ABSTRACT	14
5. WSTĘP.....	18
5.1. Epidemiologia.....	18
5.2. Podłoże genetyczne	18
5.3. Definicje jednostki chorobowej.....	19
5.4. Diagnostyka.....	19
5.5. Zalecenia dotyczące badań genetycznych	20
5.6. Formy kardiomiopatii przerostowej.....	21
5.7. Prezentacja kliniczna i leczenie	22
5.7.1. Farmakoterapia.....	22
5.7.2. Ocena ryzyka i profilaktyka nagłego zgonu sercowego	24
5.7.3. Redukcja przegrody międzykomorowej.....	26
5.8. Niewydolność serca.....	27
5.8.1. Zaawansowana niewydolność serca.....	28
5.8.2. Urządzenie wspomagające pracę lewej komory.....	29
5.8.3. Przeszczepienie serca.....	30
6. CELE PRACY.....	32
7. PUBLIKACJE.....	33
7.1. Publikacja nr 1: Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience.....	33
7.2. Publikacja nr 2: Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support.....	47
7.3. Publikacja nr 3: Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.....	48
7.4. Publikacja nr 4: Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies.....	49
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	59
9. PIŚMIENNICTWO.....	63
10. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ	73

11. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	79
-------------------------------------	----

1. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

1. **Mazur M***, Bhat G, Popjes E, Dowling R, Eisen HJ. Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience. Clinical Transplantation 2024; Feb;38(2):e15265, doi: 10.1111/ctr.15265.

Praca oryginalna

***autor korespondencyjny**

Punkty Impact Factor 1,9

2. **Mazur M***, Carmona Rubio A, Bhat G, Dowling R, Eisen HJ. Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support. ASAIO Journal 2024 Nov 11, doi: 10.1097/MAT.0000000000002347.

Praca oryginalna

***autor korespondencyjny**

Punkty Impact Factor 3,1

3. **Mazur M***, Carmona Rubio A, Eisen HJ, Bhat G, Dowling R. Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. ASAIO Journal 2024 Sep 1;70(9):778-786, doi:10.1097/MAT.0000000000002216.

Praca oryginalna

***autor korespondencyjny**

Punkty Impact Factor 3,1

4. **Mazur M***, Popjes E, Braksator W. Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies. Current Cardiology Reports 2024 Sep;26(9):985-994. doi: 10.1007/s11886-024-02095-6.

Praca przeglądowa

***autor korespondencyjny**

Punkty Impact Factor 3,1

Łącznie punkty Impact Factor : 11,2

2. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACC	American College of Cardiology	
AHA	American Heart Association	
ASA	alcohol septal ablation	przezskórna ablacja alkoholowa przegrody międzykomorowej
BMI	body mass index	indeks masy ciała
BTT	bridge to transplant	leczenie pomostowe do czasu transplantacji
CCB	calcium channel blockers	blokery kanałów wapniowych
CCT	cardiac computer tomography	tomografia komputerowa serca
CI	confidence interval	przedział ufności
CMI	cardiac myosin inhibitors	inhibitory miozyny sercowej
cMRI	cardiac magnetic resonance imaging	rezonans magnetyczny serca
CPET	cardio-pulmonary exercise test	spiroergometryczna próba wysiłkowa
CRT-D	cardiac resynchronization therapy-defibrillator	terapia resynchronizująca z defibrylatorem
DCM	dilated cardiomyopathy	kardiomiopatia rozstrzeniowa
DT	destination therapy	terapia docelowa
EMA	European Medicines Agency	
ESC	European Society of Cardiology	
EXPLORER-HCM	Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy	
FDA	Food and Drug Administration	
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	kardiomiopatia przerostowa
HF	heart failure	niewydolność serca
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową
HT	heart transplantation	przeszczepienie serca
IABP	intra-aortic balloon pump	kontrapulsacja wewnątrzaoortalna
ICD	implantable cardioverter-defibrillator	kardiowerter-defibrylator
ICM	ischemic cardiomyopathy	kardiomiopatia niedokrwienna
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation	
LGE	late gadolinium enhancement	późne wzmocnienie pokontrastowe
LVAD	left ventricular assist device	urządzenie wspomagające pracę lewej komory
LVH	left ventricular hypertrophy	przerost lewej komory
LVOT	left ventricular outflow tract	droga odpływu lewej komory
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction	zawężenie drogi odpływu lewej komory
MAVA-LTE	A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten in Adults Who Have Completed EXPLORER-HCM	
MCS	mechanical circulatory support	mechaniczne wspomaganie krążenia
MYBPC3	myosin-binding protein C3	białko wiążące miozynę typu C3
MYH7	myosin heavy chain beta	łańcuch ciężki beta-miozyny 7
NICM	nonischemic cardiomyopathy	kardiomiopatia rozstrzeniowa
NNT	number needed to treat	liczba potrzebna do leczenia
NSVT	nonsustained ventricular tachycardia	nieutralony częstoskurcz komorowy
NYHA	New York Heart Association	
pVO2	peak oxygen uptake	szczytowe zużycie tlenu
RVH	right ventricular hypertrophy	przerost prawej komory
SCD	sudden cardiac death	nagły zgon sercowy
SESAME	septal scoring along the midline endocardium	
VF	ventricular fibrillation	migotanie komór

VT

ventricular tachycardia

częstoskurcz komorowy

3. STRESZCZENIE

Kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy, HCM*) jest najczęstszą monogenową dziedziczną chorobą serca. Wraz z wydłużającym się czasem życia populacji, wzrasta liczba osób z HCM i niewydolnością serca (ang. *heart failure, HF*), która stanowi obecnie główną przyczynę ich zgonów. Progresję do zaawansowanej HF obserwuje się u nawet 17% tych pacjentów. Zaburzona geometria lewej komory serca często stanowi skuteczną barierę do wszczepienia urządzenia wspomagającego pracę lewej komory (ang. *left ventricular assist device, LVAD*). Stąd większość pacjentów z HCM, którzy rozwijają zaawansowaną HF, jest kierowana na przeszczepienie serca (ang. *heart transplantation, HT*).

Obecnie dostępne dane na temat profilu klinicznego, jego ewolucji na przestrzeni lat, wyników oczekiwania na przeszczep w dobie różnych systemów alokacji serca, przebiegu okresu przed- i pooperacyjnego oraz wyników po HT u pacjentów z HCM, w porównaniu z najczęściej spotykanymi w praktyce klinicznej kardiomiopatiami, są bardzo ograniczone.

Serię publikacji otwiera artykuł zatytułowany *Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience*. Celem pracy było przeprowadzenie dogłębnej analizy cech klinicznych pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli przeszczepienie serca, analizę przebiegu ich okresu okołoperacyjnego, a także krótko- i długoterminowych wyników po przeszczepie. Następnie dane i wyniki pacjentów kardiomiopatią przerostową zostały porównane z danymi pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną.

W tej jednośrodkowej retrospektywnej analizie porównano dane 319 dorosłych pacjentów, którzy przeszli pierwsze jednonarządowe przeszczepienie serca w latach 1984–2019: 24 pacjentów z HCM, 160 z kardiomiopatią niedokrwienną (ang. *ischemic cardiomyopathy, ICM*) i 135 z kardiomiopatią rozstrzeniową (ang. *dilated cardiomyopathy, DCM*). W chwili umieszczenia na liście oczekujących na HT, pacjenci z HCM byli młodsi niż ich odpowiednicy z ICM oraz DCM

(41,3±12,9 vs. 56,6±7,9 vs. 48,3±13,3 lat, $p<0,01$), rzadziej chorowali na cukrzycę (8% vs. 38% vs. 23%, $p<0,01$), nadciśnienie tętnicze (25% vs. 51% vs. 35%, $p=0,03$), hiperlipidemię (30% vs. 94% vs. 39%, $p<0,01$), a w chwili przeszczepienia serca, byli rzadziej pomostowani LVAD (12,5% vs. 26% vs. 26%, $p<0,01$). Bezpośrednio po przeszczepieniu, biorcy z HCM częściej niż osoby z ICM i DCM wymagali przedłużonego (>7 dni) wsparcia lekami inotropowymi (37% vs. 12% vs. 17%, $p=0,02$), krótkoterminowego mechanicznego wspomaganie krążenia (ang. *mechanical circulatory support, MCS*) (45% vs. 13% vs. 14%, $p<0,01$) czy terapii nerkozastępczej (55% vs. 19% vs. 24%, $p<0,01$). Przeżywalność po HT u pacjentów z HCM, ICM oraz DCM wynosiła odpowiednio: po 1 roku 92%, 90%, 90%, $p=0,97$, po 5 latach 79%, 78%, 82%, $p=0,59$, a po 10 latach 67% vs. 62% vs. 69%, $p=0,04$.

Nasze badanie wykazało, że biorcy przeszczepu serca z historią kardiomiopatii przerostowej byli młodszy i mniej obciążeni chorobami współistniejącymi niż osoby z kardiomiopatią rozstrzeniową czy niedokrwienną. Pomimo bardziej skomplikowanego bezpośredniego okresu pooperacyjnego u biorców z kardiomiopatią przerostową, ich krótkoterminowa przeżywalność po przeszczepieniu serca była porównywalna z tą u biorców z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną. Podczas gdy długoterminowa przeżywalność po HT wśród biorców z kardiomiopatią przerostową i rozstrzeniową była porównywalna, 10-letnia przeżywalność wśród biorców z kardiomiopatią przerostową była wyższa niż u biorców z kardiomiopatią niedokrwienną.

W artykule zatytułowanym *Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support*, dokonaliśmy, na poziomie międzynarodowym, analizy ewolucji cech klinicznych oraz wyników przeszczepienia serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową na przestrzeni dwóch er: przed i po rozpowszechnieniu stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia (odpowiednio Era 1: 1998-2007 i Era 2: 2008-2017). Następnie dane i wyniki pacjentów z kardiomiopatią przerostową zostały porównane z danymi i wynikami pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną

i rozstrzeniową. Korzystając z międzynarodowego rejestru International Society for Heart and Lung Transplantation w Erze 1 zidentyfikowaliśmy: 742 biorców z HCM, 15 964 z kardiomiopatią rostrzeniową (ang. *nonischemic cardiomyopathy, NICM*) i 14 140 z ICM, a w Erze 2: 1 211 biorców z HCM, 20 394 z NICM i 12 986 z ICM. Na przestrzeni dwóch er, u biorców z HCM zaobserwowano wzrost liczby wykonanych przeszczepów ($\Delta=63\%$), a w chwili kiedy odpowiedni dawca organu został znaleziony wzrost odsetka wszczepionych kardiowerterów-defibrylatorów (67% vs. 89,1%, $p<0,01$), trend częstszej hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej (27,1% vs. 32,2%, $p=0,07$), wzrost odsetka pacjentów wspieranych kontrapulsacją wewnątrzaoortalną (ang. *intra-aortic balloon pump, IABP*) (2,4% vs. 6,3%, $p<0,01$). Mimo to, odsetek pacjentów z wysokim poziomem stanu czynnościowego przed HT wzrósł w tej grupie (16% vs. 31,1%, $p<0,01$). Na przestrzeni dwóch analizowanych er, wśród biorców z HCM 1-rocza i 5-letnia przeżywalność po HT były porównywalne. W Erze 2, biorcy z HCM w porównaniu z biorcami z NICM i ICM, w chwili kiedy odpowiedni dawca organu został znaleziony byli częściej hospitalizowani w oddziale intensywnej opieki medycznej (32,2% vs. 27,8% vs. 26,4%), częściej wspierani lekami inotropowymi (44,1% vs. 36,3% vs. 33,8%, $p<0,01$). We tej samej erze, 1-rocza i 5-letnia przeżywalność po HT były wyższe u pacjentów z HCM w porównaniu z grupą z ICM (odpowiednio, 83,4% vs. 82,4%, $p<0,01$; 76,9% vs. 70%, $p<0,01$) i porównywalne z kohortą z NICM (odpowiednio, 85,3% vs. 87%, $p=0,5$; 78,2% vs. 76,1%, $p=0,6$).

Nasza praca jest pierwszą w literaturze światowej międzynarodową analizą ewolucji profilu i wyników przeszczepienia serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Zaobserwowany na przestrzeni dwóch er wzrost odsetka pacjentów z kardiomiopatią przerostową z kardiowerterem-defibrylatorem oraz dobrym stanem czynnościowym w momencie przeszczepienia serca dowodzi znacznego postępu w leczeniu tych pacjentów. Pomimo, iż we współczesnej erze (Era 2) powszechnego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia pacjenci z kardiomiopatią przerostową oczekujący na przeszczepienie serca znacznie częściej niż w Erze 1 byli wspierani

kontrapulsacją wewnątrzortalną i wykazali trend częstszej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii medycznej, ich krótko- i długoterminowe wyniki po przeszczepieniu serca pozostały niezmiennie na przestrzeni dwóch dekad i korzystne w porównaniu z wynikami biorców z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną.

W kolejnym artykule zatytułowanym *Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy*, celem było zbadanie wpływu wprowadzenia nowego systemu alokacji serca na śmiertelność w trakcie oczekiwania na organ oraz po przeszczepieniu serca u osób z kardiomiopatią przerostową na podstawie modelu amerykańskiego.

Korzystając z narodowego rejestru przeszczepów United Network for Organ Sharing, przeprowadziliśmy analizę porównawczą poziomu śmiertelności w czasie oczekiwania na przeszczep oraz po HT u biorców z HCM przed i po zmianie systemu alokacji serca w Stanach Zjednoczonych (odpowiednio, Era 1: od 17 października 2015 do 17 października 2018 r. i Era 2: od 18 października 2018 do 18 października 2021 r.). W badanym okresie zidentyfikowaliśmy 665 pacjentów z HCM, którzy byli wpisani na listę oczekujących na HT (Era 1: n=304; Era 2: n=361). W ramach nowego systemu alokacji serc wskaźnik przeszczepień wśród tych pacjentów był wyższy (odpowiednio Era 1 i Era 2, 1 rok: 66,8% vs. 72,8%, p<0,01; 3 lata: 80,1% vs. 84,7%, p<0,01), podczas gdy śmiertelność na liście oczekujących pozostała niezmienną. Łącznie 444 pacjentów z HCM przeszło HT (Era 1: n=204; Era 2: n=240). W Erze 2 czas oczekiwania na HT był krótszy (151±188 vs. 90±134 dni, p<0,01), a pacjenci rzadziej byli wspierani lekami inotropowymi (49,5% vs. 30,8%, p<0,01), ale częściej IABP (10,3% vs. 19,6%, p<0,01). W ciągu dwóch analizowanych er (odpowiednio, Era 1 i Era 2), przeżywalność po HT była porównywalna: po 1 roku: 92,6% vs. 92,5%, a po 3 latach: 89,7% vs. 88,8%, p=0,6.

Nasze badanie wykazało, że mimo, iż od chwili wprowadzenia nowego systemu alokacji serc u pacjentów z kardiomiopatią przerostową zaobserwowano wzrost wskaźnika przeszczepień,

śmiertelność podczas oczekiwania na oraz po przeszczepieniu serca pozostały niezmiennie. Dalsze zmiany w systemie alokacji są niezbędne w celu zredukowania śmiertelności u pacjentów z HCM w trakcie oczekiwania na przeszczep.

Serię publikacji zamyka artykuł zatytułowany *Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies*, w którym dokonaliśmy przeglądu literatury dotyczącej strategii leczenia pacjentów z kardiomiopatią przerostową w różnych jej stadiach. Dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy rozwinięli zaawansowaną niewydolność serca, przeszczepienie serca pozostaje złotym standardem. Jednak jak wykazały, głównie jednośrodkowe, badania, dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową i końcoworozkurczowym wymiarem lewej komory pomiędzy 46 a 70 mm urządzenie wspomagające pracę lewej komory pozostaje realną alternatywą.

4. ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited monogenic cardiovascular disease. With extended longevity, the incidence of heart failure (HF) in patients with HCM has been growing exponentially and currently is the predominant mode of demise. The progression to end-stage HF, requiring advanced therapies, is observed in up to 17% of those individuals. Altered ventricular geometry often precludes patients with HCM from even being considered for left ventricular assist device (LVAD) implantation. Therefore, most of those who develop end-stage HF are referred for heart transplantation (HT).

The data on clinical characteristics, their evolution over the years, waitlist outcomes across various heart allocation systems, immediate pre- and postoperative course, and post-HT outcomes in patients with HCM, compared to the most commonly encountered cardiomyopathies, are scarce.

The series of publications opens with a paper titled *Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience*. Its primary objective was to conduct an in-depth analysis of clinical characteristics of patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent heart transplantation, analyze their immediate pre- and post-transplant course along with short- and long-term post-transplantation outcomes. Subsequently, the data and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy were contrasted with those of patients with dilated and ischemic cardiomyopathy.

In this single-center study, we retrospectively analyzed and compared data of 319 adult patients who underwent first-time single-organ HT between 1984 and 2019: 24 patients with HCM, 160 with ischemic cardiomyopathy (ICM) and 135 with dilated cardiomyopathy (DCM). At listing, patients with HCM were younger than their ICM and DCM counterparts (41.3 ± 12.9 vs. 56.6 ± 7.9 vs. 48.3 ± 13.3 years, $p < 0.01$), less frequently carried a diagnosis of diabetes mellitus (8% vs. 38% vs. 23%, $p < 0.01$), peripheral vascular disease (0% vs. 13% vs. 4%, $p = 0.01$), essential hypertension (25% vs. 51% vs. 35%, $p = 0.03$), hyperlipidemia (30% vs. 94% vs. 39%, $p < 0.01$),

and at the time of HT were less frequently supported with LVAD (12.5% vs. 26% vs. 26%, $p<0.01$). Immediately post-HT, recipients with HCM more often than the ICM and DCM groups required prolonged (>7 days) inotropic support (37% vs. 12% vs. 17%, $p=0.02$), temporary mechanical circulatory support (MCS) (45% vs. 13% vs. 14%, $p<0.01$), and renal replacement therapy (55% vs. 19% vs. 24%, $p<0.01$). Post-HT survival among patients with HCM, ICM, and DCM, respectively, was: at 1 year 92% vs. 90% vs. 90%, $p=0.97$; at 5 years 79% vs. 78% vs. 82%, $p=0.59$; and at 10 years 67% vs. 62% vs. 69%, $p=0.04$.

Our study demonstrated that heart transplant recipients with a history of hypertrophic cardiomyopathy were younger and less burdened with comorbidities than their dilated and ischemic cardiomyopathy counterparts. Despite their more challenging immediate postoperative course, recipients with hypertrophic cardiomyopathy showcased comparable with those with dilated and ischemic cardiomyopathy short-term post-transplant survival. While the long-term post-HT survival among recipients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy was comparable, recipients with hypertrophic cardiomyopathy had more favorable, than those with ischemic cardiomyopathy, 10-year post-HT survival.

In a paper titled *Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support*, we assessed at the international level the evolution of clinical profile and outcomes of HT recipients with hypertrophic cardiomyopathy in two eras: before and after the widespread use of mechanical circulatory support (Era 1: 1998-2007 and Era 2: 2008-2017, respectively). Subsequently, the data and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy were contrasted with those of patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy.

Using the International Society for Heart and Lung Transplantation Thoracic Organ Transplant Registry, we identified in Era 1: 742 recipients with HCM, 15,964 with nonischemic cardiomyopathy (NICM), and 14,140 with ICM and in Era 2: 1,211 recipients with HCM,

20,394 with NICM, and 12,986 with ICM. Across the two eras, among patients with HCM, the number of HTs increased exponentially (by 63%), as did the rate of recipients with implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in place at the time of HT (67% vs. 89.1%, $p<0.01$), there was also a trend towards higher rate of patients in the intensive care unit (ICU) at HT (27.1% vs. 32.2%, $p=0.07$) and statistically significant increase in the rate of patients supported with intra-aortic balloon pump (IABP) (2.4% vs. 6.3%, $p<0.01$), while the rate of those with good functional status at HT increased (16% vs. 31.1%, $p<0.01$). Across the two eras, among recipients with HCM there was no difference in 1- and 5-year post-HT survival. In Era 2, at the time when a suitable organ donor was identified recipients with HCM compared to their NICM and ICM counterparts were more frequently in the ICU (32.2% vs. 27.8% vs. 26.4%, $p<0.01$) and supported with inotropes (44.1% vs. 36.3% vs. 33.8%, $p<0.01$). In the same era, 1-year and 5-year post-HT survival was more favorable in HCM compared to ICM (85.3% vs. 84.5%, $p<0.01$; 78.2% vs. 72%, $p<0.01$, respectively) and comparable to NICM (85.3% vs. 87%, $p=0.5$; 78.2% vs. 76.1%, $p=0.6$, respectively).

The current paper is the first one to report the evolution of the clinical profile and post-transplant outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy at the international level. The higher rate of ICDs in place along with better functional status at the time of HT in the contemporary era suggests significant improvement in the management of these patients. Even though in the contemporary era of widespread mechanical circulatory support use there is a trend among patients with hypertrophic cardiomyopathy awaiting heart transplantation to be more frequently in the intensive care unit and significantly more often supported with intra-aortic balloon pump, their short- and long-term post-transplantation outcomes remain unchanged across eras and favorable compared to those of recipients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy.

In a subsequent paper titled *Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy*, the objective was to investigate

whether an introduction of the new heart allocation system in the United States resulted in changes in the waitlist and post-transplant mortality in individuals with hypertrophic cardiomyopathy.

Using the United Network for Organ Sharing Transplant national database we conducted a comparative analysis of the waitlist and post-HT outcomes of the recipients with HCM before and after the US heart allocation system change (Era 1: October 17, 2015, to October 17, 2018 and Era 2: October 18, 2018, to October 18, 2021). In the studied period, we identified 665 patients with HCM who were listed for HT (Era 1: n=304; Era 2: n=361). Under the new heart allocation system, transplant rates were higher (Era 1 and Era 2, at 1 year: 66.8% vs. 72.8%, $p<0.01$; at 3 years: 80.1% vs. 84.7%, $p<0.01$, respectively) while the waitlist mortality remained unchanged. A total of 444 patients with HCM underwent HT (Era 1: n=204; Era 2: n=240). In Era 2, the waitlist time was shorter (151 ± 188 vs. 90 ± 134 days, $p<0.01$) and patients were less frequently supported with inotropes (49.5% vs. 30.8%, $p<0.01$) but more often with an IABP (10.3% vs. 19.6%, $p<0.01$). Across the two analyzed eras (Era 1 and Era 2), post-HT survival was comparable: at 1 year: 92.6% vs. 92.5%, and at 3 years: 89.7% vs. 88.8%, $p=0.6$, respectively.

Our study showed that despite the significant increase in the transplant rate among patients with hypertrophic cardiomyopathy since the new organ allocation system was introduced, both waitlist and post-transplant mortality remained unchanged. Further improvement in the heart allocation system is needed to reduce waitlist mortality in this group.

The series closes with a paper titled *Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies*. In this publication, we reviewed the literature on management strategies of patients with HCM at various stages of the disease. For patients with hypertrophic cardiomyopathy who develop advanced heart failure, transplantation remains the gold standard. However, for patients with a left ventricular end-diastolic diameter of 46-70 mm a left ventricular assist device remains a viable option.

5. WSTĘP

5.1. Epidemiologia

Kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy, HCM*) jest najczęstszą monogenową dziedziczną chorobą układu sercowo-naczyniowego występującą u 0,09-0,5% populacji [1-4]. Ponieważ HCM może być dziedziczona jako choroba autosomalna dominująca, ocenia się, że w samych Stanach Zjednoczonych potencjalnie dotkniętych tym schorzeniem jest co najmniej aż 750 000 osób. Mimo to, oficjalne rozpoznanie HCM ma jedynie około 100 000 pacjentów, co sugeruje znaczące niedoszacowanie rzeczywistej liczby chorych [5]. W praktyce klinicznej mamy więc do czynienia ze zjawiskiem "wierzchołka góry lodowej".

5.2. Podłoże genetyczne

Według szacunkowych danych, ok. 40-60% przypadków HCM jest spowodowanych mutacją jednego z genów kodujących białka sarkomeru [6]. Najczęstszymi patogennymi wariantami są mutacje białka wiążącego miozynę typu C3 (ang. *myosin-binding protein C3, MYBPC3*) oraz łańcucha ciężkiego beta-miozyny 7 (ang. *myosin heavy chain beta 7, MYH7*). Mutacje te mogą być dziedziczone (50-60% probantów) lub mieć charakter spontaniczny 'de novo' (30-40%) i charakteryzują się zmienną penetracją [7,8]. Warto zauważyć, że według najnowszych badań dodatni genotyp nie jest predyktorem progresji niewydolności serca, śmiertelności ogólnej czy związanej z HCM [9].

Nieprawidłowości w budowie białek sarkomeru prowadzą do przerostu i bezładnego ułożenia kardiomiocytów (ang. *myocardial disarray*). Procesom tym często towarzyszy międzykomórkowa ekspansja tkanki łącznej, skutkująca ogniskowymi bliznowaczeniami mięśnia sercowego oraz włóknieniem okołonaczyniowym [10]. Zmiana struktury mięśnia sercowego może doprowadzić do powstania małej, sztywnej lewej komory serca z upośledzoną funkcją rozkurczową.

5.3. Definicje jednostki chorobowej

Istnieje rozbieżność w definicji HCM pomiędzy europejskim i amerykańskimi towarzystwami kardiologicznymi. Wytyczne American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) stosują klasyfikację przyczynową i definiują HCM jako przerost mięśnia lewej komory (ang. *left ventricular hypertrophy, LVH*) bez współtowarzyszącego poszerzenia jej jamy, który nie może być wyjaśniony przez chorobę układową bądź inną chorobę serca. Definicja ta obejmuje przypadki, w których stwierdza się obecność znanej mutacji genetycznej lub gdy status genetyczny jest nierozstrzygnięty [11]. Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) opierające się na klasyfikacji morfologicznej, poszerzają tę definicję, uwzględniając wszystkie jednostki chorobowe prowadzące do LVH, w tym m.in. choroby spichrzeniowe [12].

Ze względu na fakt, że prezentowane niżej badania naukowe zostały przeprowadzone głównie poza Europą, w niniejszym cyklu prac będzie stosowana definicja amerykańskich towarzystw kardiologicznych.

5.4. Diagnostyka

Echokardiografia przezklatkowa stanowi metodę obrazowania pierwszego rzutu w diagnostyce HCM. Wskazane jest również wykonanie rezonansu magnetycznego serca (ang. *cardiac magnetic resonance imaging, cMRI*), zwłaszcza w przypadkach kiedy jakość obrazów echokardiograficznych jest suboptymalna lub niejednoznaczna (tj. graniczny przerost lewej komory lub podejrzenie HCM koniuszkowej). Dla pacjentów, u których niemożliwe jest przeprowadzenie badania cMRI, należy rozważyć tomografię komputerową serca (ang. *cardiac computer tomography, CCT*) [11,13].

Niezależnie od wykorzystanej metody obrazowania, raport powinien szczegółowo opisywać maksymalną grubość ściany komory wraz z dokładnym wskazaniem segmentów z LVH. Według wytycznych AHA/ACC, końcoworozkurczowa grubość co najmniej jednego segmentu ściany lewej komory ≥ 15 mm, która nie może być wyjaśniona przez chorobę układową bądź inną

chorobę serca, jest tożsama z diagnozą HCM [11]. Wytyczne ESC z 2023 roku dopuszczają przesunięcie tego punktu odcięcia i uznanie grubości ściany ≥ 13 mm jako diagnostycznej, jeśli pacjent jest nosicielem znanej mutacji genetycznej lub w wywiadzie rodzinnym ma HCM [12]. Warto zauważyć, że nasilenie przerostu ściany komory jest zazwyczaj większe u osób będących nosicielami patogennych mutacji [14].

Mimo, iż HCM jest uznawana za chorobę dotyczącą głównie lewej komory serca, opisy przypadków oraz nieliczne badania jednośrodkowe wskazują na występowanie u pacjentów z HCM współistniejącego lub izolowanego przerostu prawej komory serca (ang. *right ventricular hypertrophy, RVH*), definiowanego jako końcoworozkurczowa grubość ściany prawej komory >5 mm [15,16].

5.5. Zalecenia dotyczące badań genetycznych

Każdej osobie z rozpoznaniem HCM powinno być zaproponowane badanie genetyczne umożliwiające identyfikację potencjalnej mutacji odpowiedzialnej za chorobę. Wytyczne AHA/ACC zalecają wykonanie badań genetycznych wśród krewnych pierwszego stopnia probantów z HCM zaczynając od 12 roku życia. W przypadku osób z przedwczesnym skokiem wzrostu, planujących uprawianie sportów wyczynowych lub z historią nagłego zgonu sercowego (ang. *sudden cardiac death, SCD*) w wywiadzie rodzinnym, badanie genetyczne powinno zostać wykonane wcześniej (klasa zalecenia I, stopień wiarygodności C) [11]. ESC zaleca rozpoczęcie skriningowych badań genetycznych u krewnych pierwszego stopnia probantów z HCM od 10 roku życia (klasa zalecenia IIa, stopień wiarygodności C). W przypadku obecności jakichkolwiek objawów kardiologicznych, planów podjęcia intensywnej aktywności fizycznej lub historii wczesnego gwałtownego postępu choroby w wywiadzie rodzinnym, należy rozważyć przeprowadzenie tych badań w młodszym wieku (klasa zalecenia IIb, stopień wiarygodności C) [12].

Diagnostyka genetyczna pozwala na wczesną identyfikację nosicieli patogennych mutacji przed wystąpieniem objawów klinicznych, co pozwala na wczesną modyfikację stylu życia oraz zastosowanie prewencji pierwotnej SCD.

5.6. Formy kardiomiopatii przerostowej

Proces postępującego przerostu mięśnia sercowego jest procesem dynamicznym i zazwyczaj przyspiesza w okresie dojrzewania. W diagnostyce HCM, istnieje wiele postaci LVH, co do zasady asymetrycznych i dotyczących niesąsiadujących segmentów lewej komory. Najczęściej obserwowany jest asymetryczny przerost przegrody międzykomorowej, która w 40-70% przypadków wpukla się do wnętrza jamy lewej komory i prowadzi do zawężenia drogi odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO*) [17]. W zależności od obecności lub braku gradientu w drodze odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract, LVOT*) HCM różnicuje się na postać z oraz bez zawężenia drogi odpływu [11,12].

Gradient spoczynkowy LVOTO, zdefiniowany jako szczytowy gradient wewnątrzkomorowy, wynoszący ≥ 30 mmHg występuje w spoczynku u 25-30% objawowych pacjentów z HCM [13,18]. U tej grupy pacjentów, roczne ryzyko progresji objawów do klasy czynnościowej New York Heart Association (NYHA) III wynosi 7% [19]. U kolejnych 35% pacjentów objawowych, LVOTO może być wywołane jedynie poprzez testy prowokacyjne, takie jak manewr Valsalwy lub podanie azotanu amylu. W przypadku gdy testy te nie przynoszą rezultatów, zalecane jest przeprowadzenie badania echokardiografii wysiłkowej [13,19].

Wśród objawowych pacjentów z HCM, około 30% ma spoczynkowy i wysiłkowy gradient < 30 mmHg i jest klasyfikowane jako HCM bez LVOTO [18,20,21]. Jedną z przykładowych postaci tej formy jest HCM koniuszkowa obserwowana u 1-2% i 15% pacjentów z HCM odpowiednio w państwach zachodnich i Japonii [17,22,23].

5.7. Prezentacja kliniczna i leczenie

Znaczny odsetek pacjentów z HCM nie doświadcza żadnych objawów lub jedynie minimalne ograniczenie tolerancji wysiłku. Jednak istotna mniejszość doświadcza uporczywych i ograniczających funkcjonowanie objawów, takie jak ból/ucisk w klatce piersiowej, duszność podczas wysiłku, zmęczenie, oraz stany przedomdleniowe/omdlenia. Mogą one wynikać z zawężenia drogi odpływu lewej komory, niedomykalności zastawki mitralnej, arytmii przedsionkowych lub komorowych a także niewydolności serca (ang. *heart failure, HF*). W niektórych przypadkach nagły zgon sercowy jest pierwszą manifestacją choroby.

5.7.1. Farmakoterapia

Rozpoczęcie farmakoterapii w HCM jest wskazane jedynie u pacjentów objawowych [11,12]. Terapia pierwszego rzutu u pacjentów z LVOTO obejmuje beta-blokery, które przez dziesięciolecia były stosowane głównie na podstawie kohortowych badań obserwacyjnych [24,25]. Dopiero niedawno opublikowano pierwsze randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające efektywność stosowania selektywnych beta-blokerów u pacjentów z HCM. Wyniki wykazały, że metoprolol (bursztynian metoprololu) skuteczniej niż placebo zmniejsza gradient LVOT zarówno w spoczynku (odpowiednio, 25 mm Hg vs. 72 mm Hg, $p < 0,01$), jak i podczas wysiłku (28 mm Hg vs. 62 mm Hg, $p < 0,01$) [26,27]. Beta-blokery są zazwyczaj dobrze tolerowane i rzadko istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.

Niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (ang. *calcium channel blockers, CCB*), takie jak werapamil czy diltiazem, mogą być stosowane jako alternatywa lub terapia uzupełniająca beta-blokerów [11,12,28,29]. Ponieważ CCB mają pewne właściwości naczyniorozszerzające, należy je stosować ostrożnie u pacjentów z wysokim gradientem LVOT. Jeśli mimo stosowania beta-blokerów i CCB objawy utrzymują się, można rozważyć dodanie dyzopiramidu [11,12]. Ten lek antyarytmiczny klasy IA, z silnymi ujemnymi właściwościami inotropowymi, był pierwszym, który udowodniono, że redukuje LVOTO w spoczynku. Ze względu

na potencjalne wydłużenie odstępu QT i ryzyko wywołania arytmii komorowych, terapię dyzopiramidem zazwyczaj rozpoczyna się w warunkach szpitalnych. Jego stosowanie jest często ograniczone przez nasilone antycholinergiczne działania niepożądane [30].

W ostatnich latach, nowa grupa leków, inhibitory miozyny sercowej (ang. *cardiac myosin inhibitors, CMI*), została włączona do algorytmu leczenia pacjentów z HCM i LVOTO. Mavakamten jest pierwszym lekiem w klasie CMI zatwierdzonym w 2022 przez amerykańską agencję Food and Drug Administration (FDA), a następnie w 2023 przez European Medicines Agency (EMA). Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy EXPLORER-HCM (Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy), wykazało, że w trakcie 30-tygodniowego okresu obserwacji, stosowanie mawakamtenu skutkowało redukcją szczytowego powysiłkowego gradientu LVOT do <30 mm Hg, wzrostem szczytowego zużycia tlenu (pVO_2) o co najmniej 1,5 mL/kg/min oraz poprawą stanu czynnościowego o co najmniej jedną klasę NYHA u 30-60% pacjentów, bez względu na płeć czy obecność nadciśnienia tętniczego [31-33]. Ze względu na fakt, że u 6-10% pacjentów zaobserwowano spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do <50%, dawkowanie mawakamtenu powinno odbywać się pod nadzorem echokardiograficznym [31-33]. Wstępne wyniki toczącego się badania klinicznego będącego 5-letnim przedłużeniem badania EXPLORER-HCM (MAVA-LTE: A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten in Adults Who Have Completed EXPLORER-HCM), potwierdziły utrzymującą się redukcję spoczynkowego gradientu LVOT oraz poprawę klasy czynnościowej NYHA w trakcie 62 tygodniowej obserwacji. Ostateczne wyniki tego badania powinny być dostępne w 2025 roku [34]. W oparciu o wyniki powyższych badań, w 2023 roku ESC zaktualizowało swoje wytyczne dotyczące leczenia HCM z LVOTO i zaleciło:

1. Rozważenie dodania inhibitora miozyny sercowej (mawakamtenu) do beta-blokera

w celu złagodzenia objawów u pacjentów z HCM i LVOTO w spoczynku lub w trakcie

wysiłku (klasa zalecenia IIa, stopień wiarygodności A);

2. Stosowanie mawakamtenu w monoterapii u pacjentów z LVOTO w spoczynku lub w trakcie wysiłku, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do terapii opartej na beta-blokerach, CCB lub dyzopiramidzie (klasa zalecenia IIa, stopień wiarygodności B) [12].

W 2024 roku AHA/ACC w swoich wytycznych zaleciły rozważenie włączenia mawakamtenu u pacjentów, którzy nie uzyskują poprawy objawów w wyniku stosowania co najmniej jednego leku pierwszego rzutu (beta-blokery, CCB) [11].

Podczas gdy leczenie farmakologiczne pacjentów z HCM z LVOTO jest dobrze udokumentowane, pacjenci z HCM bez LVOTO, stanowiący blisko jedną trzecią wszystkich przypadków HCM, są bezspornie wyzwaniem terapeutycznym. Objawy takie jak duszność oraz ucisk lub ból w klatce piersiowej są często obserwowane u tej grupy pacjentów i wynikają z podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory spowodowanego dysfunkcją rozkurczową, zwiększonym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen oraz zaburzeniami mikrokrążenia [11]. Aktualne terapie dla pacjentów z tą formą HCM obejmują beta-blokery, CCB oraz diuretyki. Dotychczas brak jest wytycznych dotyczących stosowania CMI u tej grupy pacjentów.

5.7.2. Ocena ryzyka i profilaktyka nagłego zgonu sercowego

Pacjenci z HCM mają wyższe niż populacja ogólna ryzyko nagłego zgonu sercowego w mechanizmie częstoskurczu komorowego (ang. *ventricular tachycardia, VT*) lub migotania komór (ang. *ventricular fibrillation, VF*). Leki antyarytmiczne czy ablacja przezcewnikowa nie zmniejszają ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych w tej grupie pacjentów, co czyni wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ang. *implantable cardioverter-defibrillator, ICD*) jedynym dostępnym skutecznym sposobem leczenia.

Wprowadzenie ICD zrewolucjonizowało leczenie tachyarytmii komorowych i zapobieganie zgonom u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca już w latach 80. XX wieku. Jednak dopiero

w 2000 roku, po opublikowaniu przełomowego artykułu w *New England Journal of Medicine* przez Maron et al., ICD zaczęto stosować w leczeniu pacjentów z HCM [35]. Doprowadziło to do znacznego zmniejszenia rocznej śmiertelności pacjentów z HCM z 6-8% do 0,5%, niezależnie od płci, rasy czy wieku [36].

Implantacja ICD jest zalecana w ramach prewencji wtórnej pacjentom, którzy doświadczyli VT, VF lub SCD [11,12,37]. W prewencji pierwotnej natomiast, algorytm oceny ryzyka SCD u pacjentów z HCM ewoluował przez ostatnie dwie dekady. Obecnie uwzględnia następujące kryteria: masywny przerost lewej komory (grubość ściany >30 mm), niewyjaśnione omdlenie, nawracające i/lub przedłużające się epizody nieutrwalonego częstoskurczu komorowego (ang. *nonsustained ventricular tachycardia, NSVT*) w ambulatoryjnym monitorowaniu EKG metodą Holtera, frakcja wyrzutowa lewej komory serca <50%, obecność tętniaka koniuszka lewej komory z miejscowymi bliznami, rozległe późne wzmocnienie pokontrastowe (ang. *late gadolinium enhancement, LGE*) w cMRI oraz SCD wynikający z HCM w wywiadzie rodzinnym [11]. Oparty na powyższych kryteriach model oceny ryzyka AHA/ACC roku wykazał 95% czułość w identyfikacji pacjentów, którzy mogą doświadczyć co najmniej jednej adekwatnej terapii ICD skutecznie przerywającej tachyarytmię komorową [38]. Z kolei model opracowany przez ESC, uwzględniający wiek pacjenta, SCD w wywiadzie rodzinnym, niewyjaśnione omdlenie, NSVT, gradient LVOT, maksymalny LVH oraz wymiar lewego przedsionka, charakteryzuje się wysoką swoistością i skutecznie redukuje liczbę wszczepień ICD u pacjentów o niskim ryzyku SCD [39]. Liczba potrzebna do leczenia (ang. *number needed to treat, NNT*) w przypadku ICD u pacjentów z HCM wynosi 6, co pokrywa się z wynikami randomizowanych badań klinicznych wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [40]. Moment wystąpienia właściwej terapii ICD jest bardzo zmienny i u ponad jednej trzeciej pacjentów z HCM ma miejsce po ponad 10 latach od implantacji [41]. Terapie ICD w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej występują rocznie u odpowiednio 3-4% i 10% pacjentów [40-42]. W przeciwieństwie do pacjentów z chorobą

niedokrwienną serca, pacjenci z HCM rzadko doświadczają niewydolności serca po terapii ICD [41].

Dane dotyczące możliwości zastosowania podskórnych ICD u pacjentów z HCM pozostają sprzeczne, głównie ze względu na małe próby badanych oraz brak danych na temat ich skuteczności u pacjentów z masywnym przerostem ściany czy tętniakiem koniuszka lewej komory [43,44].

5.7.3. Redukcja przegrody międzykomorowej

Dla większości pacjentów z HCM i objawami NYHA klasy III/IV oraz gradientem LVOT ≥ 50 mm Hg (w spoczynku lub przy wysiłku) mimo stosowania optymalnej farmakoterapii, chirurgiczna miektomia przegrody międzykomorowej jest preferowaną metodą leczenia [11,12]. Zabieg ten prowadzi do natychmiastowej i trwałej redukcji gradientu LVOT, normalizując ciśnienie w lewej komorze serca przy jednoczesnym zachowaniu jej funkcji skurczowej. W rezultacie, może dojść do umiarkowanego cofnięcia przerostu mięśnia lewej komory, co zmniejsza ryzyko wystąpienia migotania przedsionków i zgonu [45]. Miektomia, jeśli wykonywana w doświadczonych ośrodkach, wiąże się z najkorzystniejszymi wynikami i najniższym odsetkiem powikłań okołoperacyjnych. Ryzyko wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia wymagającego wszczęcia stymulatora serca wynosi 1-5%. Na przestrzeni ostatnich trzech dekad śmiertelność okołoperacyjna zmniejszyła się z 6-8% do około 0,5% [45,46]. Niektórzy chirurdzy z powodzeniem łączą miektomię z jednoczesnym zabiegiem naprawy aparatu zastawki mitralnej oraz ablacji śródoperacyjnej, co zmniejsza ryzyko nawrotu migotania przedsionków oraz objawów niewydolności serca [47,48].

Dla pacjentów wysokiego ryzyka operacyjnego, alternatywą jest przezskórna ablacja alkoholowa przegrody międzykomorowej (ang. *alcohol septal ablation, ASA*) [11,12]. Podobnie jak miektomia, ASA powinna być wykonywana w doświadczonym ośrodku HCM, gdzie zespół interwencyjny jest zaznajomiony z morfologiczną zmiennością spotykaną u pacjentów z HCM [49-51]. Okres rekonwalescencji oraz pobytu w szpitalu są krótsze po ASA niż po miektomii.

Jednak redukcja gradientu LVOT po ASA jest zmienna i następuje znacznie wolniej (ponad 90 dni w porównaniu z natychmiastowym efektem po miektomii). Ryzyko wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia wymagającego wszczęcia stymulatora serca jest wyższe po ASA (10-15%) w porównaniu z miektomią (<5%). Krótko- i długoterminowa przeżywalność po miektomii i ASA są porównywalne (odpowiednio 95% i 92%) [52]. Jednak ASA ma pewne ograniczenia. U niewielkiej grupy pacjentów w wyniku zastosowania alkoholu może dojść do powstania blizny w przegrodzie, co może skutkować arytmia komorową. Ponadto, wyniki skuteczności ASA u pacjentów z masywnym lub łagodnym przerostem przegrody międzykomorowej lub u tych z nieprawidłowościami aparatu zastawkowego mitralnej, są niespójne [49-52].

Wśród nowo kształtujących się zabiegów redukcji gradientu LVOT pojawiają się: wszierdziowa ablacja przegrody o częstotliwości radiowej, przezskórna śródmięśniowa ablacja prądem o częstotliwości radiowej przez dostęp koniuszkowy oraz SESAME (ang. *septal scoring along the midline endocardium*) z użyciem echokardiografii przezprzełykowej lub wewnątrzsercowej [53,54].

5.8. Niewydolność serca

Ze względu na znaczną niejednorodność prezentacji klinicznej HCM, ustalenie dokładnej częstości występowania HF u tej grupy pacjentów jest trudne. Szacunkowe dane wskazują, że może wynosić od 50% do 67% [18,55,56]. Niewydolność serca w HCM ma dwie odrębne postaci. U większości pacjentów manifestuje się jako niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*), występująca głównie u pacjentów z LVOTO oraz u około 10% pacjentów bez LVOTO [18]. Jedynie niewielki odsetek pacjentów rozwija niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF*). Objawy niewydolności serca charakteryzują się częstą zmiennością

(„dobre i złe dni”) i zależą od obciążenia wstępnego i następczego [56].

Progresja HF u pacjentów HCM nie jest zjawiskiem jednolitym, a jej objawy mogą pojawić się lub nasilić w każdym wieku, jednak najczęściej występują w wieku średnim [56]. Niewydolność serca jest dominującym objawem HCM u kobiet, które zazwyczaj są diagnozowane i kierowane do ośrodków referencyjnych w starszym wieku, z wyższym gradientem LVOT i gorszymi wskaźnikami wydolności aerobowej [57,58]. U pacjentów z HCM rzadko obserwuje się ostrą niewydolność serca. Jest ona najczęściej wywołana arytmia (np. migotaniem przedsionków) lub pogorszeniem się niedomykalności zastawki mitralnej [59,60].

Pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (<50%) i HCM bez LVOTO należy leczyć zgodnie z wytycznymi optymalnej farmakoterapii medycznej HF [37]. Ponadto, należy rozważyć implantację ICD, a u pacjentów z blokiem lewej wiązki Hisa i objawami niewydolności serca opornymi na farmakoterapię (NYHA II-IVa) terapię resynchronizującą (ang. *cardiac resynchronization therapy-defibrillator, CRT-D*; klasa zalecenia IIa, poziom wiarygodności C) [11].

5.8.1. Zaawansowana niewydolność serca

Wśród pacjentów z HCM postęp do zaawansowanej HF obserwuje się u 3,5–17% osób [61-64]. Roczne ryzyko jej rozwoju wynosi 3,2% i 1,6% odpowiednio u pacjentów z i bez LVOTO [65].

Spiroergometryczna próba wysiłkowa (ang. *cardio-pulmonary exercise test, CPET*) jest najbardziej obiektywną metodą oceny wydolności wysiłkowej u pacjentów z HF pomocną w podejmowaniu decyzji o kwalifikacji do zaawansowanych terapii HF. Pozwala ona na ocenę zaawansowania choroby, skuteczności stosowanego leczenia oraz stratyfikację ryzyka zgonu. Wśród mierzonych parametrów, pVO₂ jest złotym standardem w obiektywnej ocenie ograniczeń czynnościowych oraz parametrem o znaczeniu prognostycznym. Odzwierciedla ono poziom maksymalnej wydolności aerobowej oraz ograniczenia wydolności układu sercowo-płucnego. Obniżona wartość pVO₂ (<12 ml/kg/min w trakcie terapii beta-blokerami oraz <14 ml/kg/min bez beta-blokerów)

koreluje z klasą czynnościową NYHA u większości, jednak nie u wszystkich, objawowych pacjentów z HCM. U niektórych z nich zaobserwowano rozbieżność między poziomem pVO₂ a klasą czynnościową [66-68]. Dlatego wartość pVO₂ powyżej wspomnianych progów nie może sama w sobie stanowić argumentu przeciwko kwalifikacji pacjenta z HCM do zaawansowanych terapii HF [69].

5.8.2. Urządzenie wspomagające pracę lewej komory

Wprowadzenie urządzeń wspomagających pracę lewej komory (ang. *left ventricular assist device, LVAD*) znacząco zmieniło sposób leczenia pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca oporną na farmakoterapię. Zastosowanie LVAD nie tylko poprawiło jakość życia, ale, co ważniejsze, zwiększyło przeżywalność pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną (ang. *ischemic cardiomyopathy, ICM*) i rozstrzeniową (ang. *dilated cardiomyopathy, DCM*) zarówno w ramach leczenia pomostowego do czasu transplantacji (ang. *bridge to transplant, BTT*), jak i terapii docelowej (ang. *destination therapy, DT*) [70,71]. Wśród pacjentów z HCM korzyść płynąca z tej innowacyjnej terapii okazała się marginalna z kilku powodów [72]. Jama lewej komory u pacjentów z HCM jest częstokroć mała, a jej ściany są przerośnięte i zwłóknione. To sprawia, że implantacja LVAD stanowi chirurgiczne wyzwanie a w okresie pooperacyjnym wiąże się z ryzykiem wystąpienia przewlekłego upośledzenia napełniania lewej komory oraz mechanicznego zablokowania wlotu kaniuli napływowej (ang. *suction events*). Może to prowadzić do wystąpienia arytmii komorowych, niskich przepływów w pompie oraz powstania skrzepliny w kaniuli napływowej [72,73].

U pacjentów z HCM i HFrEF z poszerzoną lewą komorą często obserwuje się rozległą przebudowę mięśnia sercowego (remodeling) ze współistniejącym zwłóknieniem zastępczym. Prowadzi to do zwiększenia sztywności komory i skutkuje wyższym ryzykiem dysfunkcji rozkurczowej po implantacji LVAD. W efekcie pacjenci z HCM i zaawansowaną HF są zazwyczaj wykluczani

z badań klinicznych dotyczących LVAD, co sprawia, że wyniki implantacji w tej populacji nie są dobrze zdefiniowane. Z tego powodu zarówno wytyczne International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), ESC jak i ACC/AHA dotyczące diagnostyki i leczenia HCM z zaawansowaną HF zalecają przeszczepienie serca, a nie implantację LVAD, u tej grupy pacjentów. [11,12,74].

5.8.3. Przeszczepienie serca

Na początku lat 90. XX wieku pierwsi pacjenci z HCM bez LVOTO i zaawansowaną HF oporną na farmakoterapię zostali zakwalifikowani do przeszczepienia serca (ang. *heart transplantation, HT*) [75]. Od tego czasu liczba przeszczepów serca u pacjentów z HCM znacząco wzrosła. Ponieważ HCM jest stosunkowo rzadką kardiomiopatią, pacjenci nią dotknięci stanowią zaledwie około 2-3% wszystkich biorców przeszczepów serca [76]. Spośród tej grupy, około połowa to pacjenci z HFpEF [77].

We współczesnej literaturze, dane kliniczne dotyczące pacjentów z HCM i zaawansowaną HF, szczegółowy przebieg ich okresu przed- oraz pooperacyjnego oraz krótko- i długoterminowe wyniki po HT, są ograniczone. Ponadto, jednym z kluczowych wyzwań u tej grupy pacjentów jest wysoka śmiertelność w czasie oczekiwania na HT [72]. Systemy alokacji i dystrybucji serc zazwyczaj priorytetowo traktują pacjentów wspieranych lekami inotropowymi lub/i mechanicznym wspomaganie krążenia (ang. *mechanical circulatory support, MCS*). Pacjenci z HCM i zaawansowaną HF często nie kwalifikują się do żadnej z tych strategii pomostowania do HT ze względu na ryzyko wywołania arytmii komorowych oraz specyficzną geometrię lewej komory. Problem ten jest szczególnie istotny w kontekście coraz powszechniejszego zastosowania zarówno krótko- jak i długoterminowego MCS u pacjentów z innymi rodzajami kardiomiopatii, którzy konkurują z pacjentami z HCM o wyższe miejsce na liście oczekujących na HT.

Lepsze zrozumienie unikalnego profilu klinicznego pacjentów z HCM i zaawansowaną HF,

przebiegu ich okresu przed- i pooperacyjnego, oraz krótko- i długoterminowych wyników po HT w porównaniu z najczęściej spotykanymi kardiomiopatiami, jest kluczowe w codziennej praktyce klinicznej kardiologów i kardiochirurgów transplantacyjnych. Świadomość, jak profil kliniczny tych pacjentów zmienił się w dobie MCS, może pomóc nie tylko w optymalizacji ich leczenia lecz również w bardziej efektywnym planowaniu strategii terapeutycznej w momencie kwalifikacji do zaawansowanych terapii HF. Istotnym elementem tej kwalifikacji jest odpowiedni system alokacji, pozwalający na priorytetyzację pacjentów na podstawie ciężkości ich stanu klinicznego a nie jedynie bazujący na obecności wsparcia lekami inotropowymi lub/i MCS. Lepsze zrozumienie systemów alokacji serc pozwoliłoby nie tylko na sprawniejsze nawigowanie w ich meandrach ale również większe zaangażowanie klinicystów w ich projektowanie i tworzenie, w celu ulepszenia dostępu do tego, często jedyne, leczenia dla pacjentów z HCM i zaawansowaną HF.

6. CELE PRACY

Przedstawiona poniżej seria publikacji ma na celu:

1. Przeprowadzenie na poziomie jedno- i wielośrodkowym analizy cech klinicznych pacjentów z kardiomiopatią przerostową, którzy przeszli przeszczepienie serca, przebiegu ich okresu przed- jak i pooperacyjnego oraz krótko- i długoterminowych wyników po przeszczepieniu serca, i porównanie ich z danymi pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową i niedokrwienną (publikacja nr 1 i 2);
2. Ocenę, jak liczba, profil kliniczny oraz krótko- i długoterminowe wyniki po przeszczepieniu serca ewoluowały u pacjentów z kardiomiopatią przerostową we współczesnej erze powszechnego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia (publikacja nr 2);
3. Zbadanie wpływu wprowadzenia nowego systemu alokacji serca na śmiertelność w trakcie oczekiwania na organ oraz na przeżywalność po przeszczepieniu serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, w oparciu o model amerykański (publikacja nr 3);
4. Dokonanie przeglądu metod leczenia u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, ze szczególnym uwzględnieniem nowych grup leków oraz terapii stosowanych w zaawansowanym stadium choroby (publikacja nr 4).

7. PUBLIKACJE

7.1. Publikacja nr 1: Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience



Received: 22 August 2023 | Revised: 11 January 2024 | Accepted: 1 February 2024

DOI: 10.1111/ctr.15265

ORIGINAL ARTICLE

Clinical TRANSPLANTATION
The Journal of Heart and Transplant Research
WILEY

Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience

Matylda Mazur | Geetha Bhat | Eric Popjes | Robert Dowling | Howard J. Eisen

Heart and Vascular Institute, Pennsylvania State Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, USA

Correspondence
Matylda Mazur, Heart and Vascular Institute, Pennsylvania State University College of Medicine and Milton S. Hershey Medical Center, 500 University Drive, Hershey, PA 17033, USA.
Email: matyldamazur@gmail.com

Abstract

Background: Heart transplantation (HT) is the only option for most patients with end-stage heart failure and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) who fail medical therapy. Data on the long-term outcomes post-transplant in HCM individuals remain scarce.

Methods: We analyzed data of 319 adult patients who underwent HT between 1984 and 2019. Patients were followed for cardiac allograft rejection, cardiac allograft vasculopathy (CAV), death, or re-transplantation.

Results: Outcomes of 24 patients with HCM, 160 with ischemic, and 135 with dilated cardiomyopathy were compared. During a mean follow-up of 11.6 ± 7.2 (max 27.8), 16.7 ± 8.2 (max 32.7), and 16.1 ± 9.7 (max 34.6) years after HT in hypertrophic, ischemic, and dilated cardiomyopathy groups, respectively: 10-year survival rate was 67%, 62%, 69%, respectively ($p = .04$). Post-transplantation, HCM individuals more often than the other two studied groups required prolonged inotropic support (37%, 12%, 17%, respectively, $p = .02$), temporary mechanical circulatory support (45%, 13%, 14%, respectively, $p < .01$), and renal replacement therapy immediately post-HT (55%, 19%, 24%, respectively, $p < .01$). No significant inter-group differences were noted in the 10-year freedom from acute allograft rejection (38%, 46%, 43%, respectively, $p = .38$) or 10-year freedom from CAV (88%, 78%, 81%, respectively, $p = .57$).

Conclusions: The long-term post-transplant prognosis of adult patients with hypertrophic cardiomyopathy is favorable despite more challenging immediate post-HT course.

KEYWORDS

heart failure, heart transplantation, hypertrophic cardiomyopathy

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2024 The Authors. *Clinical Transplantation* published by John Wiley & Sons Ltd.

Clinical Transplantation. 2024;38:e15265.
<https://doi.org/10.1111/ctr.15265>

wileyonlinelibrary.com/journal/ctr | 1 of 11

1 | INTRODUCTION

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited cardiovascular disease.¹ Variable genetic penetration and phenotypic presentation make an early diagnosis challenging and are most likely responsible for variable prevalence reported in different age groups: .02–.3%.^{2–9} More recently, widely available genetic testing and contemporary cardiac imaging techniques with enhanced spatial resolution suggest that the prevalence of this disease might have been underestimated.^{10–12}

Over the past four decades lifestyle modifications, prevention of embolic stroke death with anticoagulants, genetic testing, periodic sudden cardiac death (SCD) risk evaluation, and close clinical follow-up along with a timely referral for septal reduction therapies and implantable cardioverter-defibrillator (ICD) resulted in better clinical outcomes of HCM patients.^{13–16} With extended longevity, the incidence of heart failure (HF) in that group of patients has been on a rise and is currently a predominant mode of demise.¹⁷ Progression to end-stage HF requiring advanced therapies is observed in 3.5%–17% of HCM individuals.^{18–20} Altered ventricular geometry, thickened intraventricular septum, and reduced left ventricular end-diastolic diameter in those patients often preclude them from left ventricular assist device (LVAD) implantation. Therefore, most of those who develop end-stage HF are referred for heart transplantation (HT).

Data on the pretransplant characteristics, immediate post-operative course and long-term post-HT outcomes in HCM individuals remains limited. The current report demonstrates our institution's 35-year experience.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patient selection

We retrospectively reviewed all adult patients (aged ≥ 18 years) who had undergone a first-time, single-organ heart transplant at our tertiary referral center between 1984 (when an HT program was founded at our institution) and 2019. Patients were excluded from the current analysis if they had: (1) uncertain HF etiology; (2) congenital heart disease; (3) valvular or restrictive cardiomyopathy; (4) multi-organ or repeat cardiac transplantation; or (5) they have been lost to follow-up or transferred their care to another center. Analyzed patients were classified into three groups: hypertrophic, ischemic, and dilated cardiomyopathy. HCM diagnosis was made based on a 2-dimensional (2D) transthoracic echocardiography (TTE) and/or cardiac magnetic resonance (cMRI) showing an end-diastolic left ventricular (LV) wall thickness ≥ 15 mm within any segment, in the absence of another cardiac, systemic, or metabolic disease causing hypertrophy.²¹ Additionally, histologic characteristics of explanted hearts were used to confirm the diagnosis of HCM and exclude infiltrative or storage diseases.

2.2 | Clinical data

Medical records of patients meeting the inclusion criteria were thoroughly reviewed and, if needed, supplemented with the data from the Organ Transplant Tracking Registry (OTTR). Patients' comprehensive clinical and laboratory data were extracted, including age, sex, ethnicity, blood type, preexisting cardiovascular risk factors, and comorbidities, prior cardiac surgeries, arrhythmias, ICD presence, family history (FH) of HF and HT, FH of sudden cardiac death, peak VO₂ and VE/VCO₂ on cardiopulmonary exercise test (CPET), hemodynamic measurements: right atrial pressure (RAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), mean pulmonary artery pressure (mPAP), cardiac index (CI), pulmonary vascular resistance (PVR), transpulmonary gradient (TPG), and listing status at the time of patient registration.

Listing status in the US is assigned to an HT candidate by the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) in collaboration with United Network for Organ Sharing (UNOS). In 1988 a 2-tier OPTN/UNOS allocation system was established and was based on the severity of illness and national waitlist time. A decade later, in 1998, the advent of LVADs resulted in expanding it to a 3-tier system: 1A for candidates with the highest priority, 1B with intermediate priority, and 2 for candidates with the lowest priority.²² In October 2018, to address emerging concerns about waitlist mortality, a new 6-tiered allocation system was implemented assigning status 1 to the sickest patients and status 6 to those who were hemodynamically stable and did not meet higher status criteria.

In the current study, peri-operative and donor-recipient data included the presence of inotropic support, temporary and/or permanent mechanical circulatory support (MCS), ventilatory support, waitlist status at the time of HT, donor age and sex, donor-recipient CMV serology mismatch, ischemic time, presence of inotropic and/or MCS support after transplant, renal dysfunction requiring renal replacement therapy (RRT) immediately post-HT and after discharge, infection post-HT, length of intensive care unit (ICU) stay post-HT, a total length of hospital stay post-HT, and discharge disposition. After a transplant, acute cellular rejection (ACR) was graded according to the revised International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria.²³ Biopsy-proven antibody-mediated rejection (AMR) was defined as intramyocardial capillaries positive for C4d, regardless of patient hemodynamic status.²⁴ Follow-up was established as the interval between HT and the most recent encounter or death/retransplant (up until January 1, 2021). Vital status, death/retransplant date information was derived from the medical records and, if needed, supplemented with OTTR.

2.3 | Ethics approval

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center Institutional Review Board (IRB) in Hershey, PA. A waiver of consent was granted by IRB.

2.4 | Statistical analysis

Demographic and clinical patient characteristics are presented as mean \pm standard deviation for continuous variables and as frequency (percentage) for categorical variables. Baseline comparison between participants with hypertrophic, ischemic, and dilated cardiomyopathy was conducted using a chi-square test or Fisher exact test (for variables with frequency ≤ 5) for categorical variables. Normally distributed continuous variables were compared using the student t-test or ANOVA, when appropriate, while Wilcoxon and Kruskal–Wallis tests were used for skewed data. Cumulative post-transplant survival rates were estimated using the Kaplan–Meier method and group comparisons were made using the log-rank test. Univariate and multivariate modeling of long-term outcomes was assessed using Cox proportional hazards models. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were generated for univariate and multivariate analyses as measures of strength of association and precision. The P values are two-sided and were considered statistically significant when $\leq .05$. All statistical analyses were performed using JMP, version 17, software (SAS Institute, Cary, North Carolina).

3 | RESULTS

In the current study, we analyzed characteristics and post-transplant outcomes of patients undergoing HT at a single tertiary referral center over 35 years. Patients undergoing multiorgan transplantation or re-transplantation (total of 12) were not included in the analysis. Individuals with valvular cardiomyopathy ($n = 1$), congenital heart disease ($n = 2$), and restrictive cardiomyopathies ($n = 3$) were excluded as their profile differs from other types of cardiomyopathies. Among 319 patients meeting the inclusion criteria, 24 individuals with HCM, 160 with ischemic cardiomyopathy, and 135 with dilated cardiomyopathy were identified and constituted the studied groups. All HCM patients that have been ever listed at our institution received a heart transplant.

3.1 | Patient population

Patients with HCM who underwent a heart transplant were predominantly male (71%) and all white (100%). Within that group, the average age at the time of HF diagnosis, patient registration to the waitlist, and the time of transplant was significantly younger than among individuals with ischemic and dilated cardiomyopathy. Patients with HCM compared to the other two studied groups were less frequently carrying diagnoses of diabetes mellitus (DM), arterial hypertension (HTN), hyperlipidemia (HLD), and peripheral vascular disease (PVD). At the time of transplant, individuals with HCM more often than the other two analyzed groups had a history of supraventricular tachycardia (SVT), syncope and were also more frequently on antiarrhythmics. Genetic testing in HCM became available in the US in 2003. In our study, thirteen HCM patients underwent genetic testing, revealing three positive

results (MYH7 $n = 2$ and MYBPC3 $n = 1$) and five cases with variants of unknown significance. The pretransplant demographic and clinical characteristics for all analyzed groups are listed in Table 1.

Among patients with HCM, transthoracic echocardiography at the time of listing showed mean left ventricular ejection fraction (LVEF, %) by use of modified biplane Simpson method of 45.4 ± 18.4 , left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd, mm) of 46.9 ± 15.3 , and left atrium volume index (LAVI, mL/m²) of 44.7 ± 11 . Right ventricular (RV) hypertrophy was noted in two and RV dilation in three patients. Two patients with HCM had a history of septal myectomy, and one patient had an alcohol ablation; all procedures successfully relieved LV outflow tract obstruction before listing for HT. One HCM patient had a history of mitral valve replacement (MVR), and another patient had an aortic valve replacement (AVR). At the time of heart transplant, among individuals with HCM two patients were supported with a total artificial heart (TAH), three with an LVAD, and three with an intra-aortic balloon pump (IABP). UNOS status distribution did not significantly differ between the three studied groups of patients (Table 2). The majority of patients included in the current study received HT based on the organ allocation system in force between 1998 and 2018 (Supplement 1).

Post-HT, individuals with HCM more often than patients with ischemic and dilated cardiomyopathy required prolonged (≥ 7 days) inotropic support (37%, 12%, 17%, respectively, $p = .02$), temporary MCS support (45%, 13%, 14%, respectively, $p \leq .01$), RRT immediately post-HT (55%, 19%, 24%, respectively, $p \leq .01$) and hemodialysis (HD) for end-stage renal disease (ESRD) developed during the study follow-up (21%, 5%, 8%, respectively, $p = .04$) (Table 3).

3.2 | Clinical outcomes

During a mean follow-up of 11.6 ± 7.2 , 16.7 ± 8.2 , and 16.1 ± 9.7 years after HT in patients with HCM, ischemic and dilated cardiomyopathy, respectively, 1-year survival rate was 92%, 90%, 90%, respectively ($p = .97$), 5-year survival rate was 79%, 78%, 82%, respectively ($p = .59$), 10-year survival rate was 67%, 62%, 69%, respectively ($p = .04$) (Figure 1). No significant inter-group differences were noted in the 10-year freedom from cardiac allograft vasculopathy (88%, 78%, 81%, respectively, $p = .57$) (Figure 2). The incidence of acute allograft rejection in the first year after HT was higher among individuals with HCM when compared to those with ischemic and dilated cardiomyopathy. However, there were no significant inter-group differences observed in 10-year freedom from acute allograft rejection (38%, 46%, 43%, respectively, $p = .38$) (Figure 3).

In the current study, of five HCM patients requiring prolonged inotropic support (no MCS), one patient died 4 years after HT due to non-cardiac causes. Of eleven HCM patients requiring temporary MCS post-HT (four with concurrent prolonged inotropic support), one patient died of multiorgan failure within 30 days; one patient died within 1 year, and one patient 3 years after HT due to non-cardiac causes (Table 3). Donor-recipient characteristics and transplant outcomes are summarized in Table 3.

TABLE 1 Demographic, clinical, and laboratory characteristics of heart transplant candidates on the waitlist according to type of cardiomyopathy.

Characteristic	Hypertrophic (N = 24)	Ischemic (N = 160)	Dilated (N = 135)	p value
Age at HF diagnosis (years), mean ± SD	35.1 ± 16.1	51.7 ± 9.1	39.9 ± 13.1	<.01
Age at OHT listing (years), mean ± SD	40.7 ± 13.4	55.3 ± 8.4	48.9 ± 12.0	<.01
Age at transplant (years), mean ± SD	41.3 ± 12.9	56.6 ± 7.9	48.3 ± 13.3	<.01
Male, n (%)	17 (71%)	141 (88%)	101 (75%)	<.01
Ethnicity, n (%)				.39
White	24 (100%)	154 (96%)	124 (92%)	
Asian	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
Latino	0 (0%)	0 (0%)	4 (3%)	
Black	0 (0%)	6 (4%)	6 (4%)	
BMI at listing (kg/m ²), mean ± SD	30 ± 8.2	28.6 ± 4.88	27.6 ± 4.9	.47
Diagnosis of DM at listing, n (%)	2 (8%)	61 (38%)	32 (23%)	.01
History of HTN at listing, n (%)	6 (25%)	82 (51%)	47 (35%)	.03
History of HLD at listing, n (%)	7 (30%)	150 (94%)	53 (39%)	<.01
History of CVA at listing, n (%)	1 (5%)	10 (6%)	15 (11%)	.09
History of PVD at listing, n (%)	0 (0%)	20 (13%)	5 (4%)	.01
CKD at listing, n (%)	11 (46%)	72 (45%)	44 (33%)	<.01
History of COPD at listing, n (%)	2 (8%)	17 (11%)	85 (63%)	.01
History of tobacco use, n (%)	8 (33%)	102 (64%)	58 (43%)	<.01
History of SVT prior to transplant, n (%)	21 (87%)	37 (23%)	34 (25%)	<.01
History of sustained VT/VF prior to transplant, n (%)	12 (50%)	74 (46%)	47 (35%)	.22
History of syncope at listing, n (%)	11 (47%)	30 (19%)	23 (17%)	.02
Presence of ICD at listing, n (%)	19 (80%)	134 (84%)	109 (81%)	.13
History of cardiac surgery at listing, n (%)	10 (43%)	126 (79%)	70 (52%)	<.01
Medications				
Beta-blocker at listing, n (%)	19 (79%)	114 (71%)	115 (85%)	<.01
CCB at listing, n (%)	3 (12%)	11 (7%)	9 (7%)	<.01
ACE-I at listing, n (%)	6 (26%)	53 (33%)	57 (42%)	<.01
ARB at listing, n (%)	2 (8%)	19 (12%)	59 (44%)	<.01
Loop diuretic at listing, n (%)	21 (88%)	128 (80%)	107 (79%)	<.01
Aldosterone antagonist at listing, n (%)	13 (54%)	53 (33%)	69 (51%)	<.01
Antiarrhythmic at listing, n (%)	22 (92%)	61 (38%)	66 (49%)	<.01
Laboratory findings				
HgA1c at listing, mean ± SD	5.9 ± .9	6.5 ± 1.5	6.5 ± 1.5	.57
Creatinine at listing (mg/dL), mean ± SD	1.4 ± .7	1.4 ± .9	1.3 ± .9	.78
BUN at listing (mg/dL), mean ± SD	23.4 ± 8.2	31.2 ± 21	25.9 ± 16	.09
Na level at listing (mmol/L), mean ± SD	137.3 ± 3.5	136.6 ± 4.8	136.4 ± 4.1	.69
Total bilirubin at listing (mg/dL), mean ± SD	1.9 ± .4	1.4 ± .2	1.2 ± .2	.12
AST at listing (u/L), mean ± SD	56.1 ± 22.2	49.8 ± 10.6	39.6 ± 10.1	.7
ALT at listing (u/L), mean ± SD	79.3 ± 24	59.4 ± 12.6	53.2 ± 12.4	.62
Albumin at listing (g/dL), mean ± SD	3.8 ± .1	3.8 ± .1	3.8 ± .1	.97
Family history				
Family history of HF, n (%)	14 (67%)	27 (17%)	39 (29%)	<.01

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Characteristic	Hypertrophic (N = 24)	Ischemic (N = 160)	Dilated (N = 135)	p value
Family history of end-stage HF, n (%)	8 (33%)	5 (3%)	19 (14%)	<.01
Family history of OHT, n (%)	6 (25.0%)	1 (1%)	8 (6%)	<.01
Family history of SCD, n (%)	14 (60%)	19 (12%)	23 (17%)	<.01
Family history of SCD in 1st degree relative, n (%)	12 (50%)	14 (9%)	17 (13%)	<.01

All bold values in the table indicate statistical significance.

TABLE 2 Clinical and hemodynamic characteristics at the time of listing for heart transplantation according to type of cardiomyopathy.

Characteristic	Hypertrophic (N = 24)	Ischemic (N = 160)	Dilated (N = 135)	p-value
HF diagnosis to OHT listing (years)	4.6 ± 4.1	5.9 ± 5.9	8.8 ± 6.4	.01
Listing to OHT (days)	319 ± 72	297 ± 59	225 ± 37	.5
Blood type, n (%)				.04
O	18 (73%)	59 (38%)	47 (35%)	
A	2 (9%)	87 (54%)	59 (44%)	
B	2 (9%)	7 (4%)	18 (13%)	
AB	2 (9%)	7 (4%)	11 (8%)	
UNOS status at listing (1998–Oct 17, 2018), n (%)				.28
1A	3 (13%)	34 (21.3%)	31 (23%)	
1B	6 (25%)	61 (38.3%)	28 (21%)	
2	11 (46%)	23 (14.4%)	25 (18%)	
UNOS status at listing (after Oct 2018), n (%)				.36
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	5 (4%)	
3	0 (0%)	2 (1.3%)	3 (2%)	
4	1 (4%)	1 (7%)	1 (1%)	
CPET performed, n (%)	12 (50%)	29 (18%)	44 (33%)	<.01
Peak VO ₂ (mL/min/kg), mean ± SD	12.2 ± 2	13.2 ± 4.6	14.1 ± 8.9	.77
VE/VCO ₂ , mean ± SD	38.1 ± 8.3	35.4 ± 6.2	37.6 ± 7.9	.58
RA pressure at listing (mm Hg), mean ± SD	14.9 ± 11.1	10.2 ± 7	11.3 ± 7.5	.03
Mean PA pressure at listing (mm Hg), mean ± SD	34.9 ± 14.2	27.6 ± 10.4	31.9 ± 11	.03
PCWP at listing (mm Hg), mean ± SD	27.6 ± 14.6	20 ± 9.8	21.7 ± 10.4	.05
CI by Fick (L/min/m ²), mean ± SD	1.7 ± .3	2 ± .6	1.9 ± .57	.23
Transpulmonary gradient (mm Hg), mean ± SD	8.3 ± 4.4	8 ± 5.1	10 ± 5.0	.03
Pulmonary vascular resistance (Woods units), mean ± SD	2.8 ± .9	2.0 ± 1.1	2.4 ± 1.9	.05
Inotropic support prior transplant, n (%)	14 (60%)	83 (52%)	65 (48%)	.09
Ventilator support prior transplant, n (%)	1 (5%)	2 (1%)	15 (11%)	<.01
MCS prior transplant, n (%)				<.01
None	16 (67%)	100 (63%)	91 (68%)	
LVAD (alone)	3 (12.5%)	42 (26%)	35 (26%)	
RVAD (alone)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
LVAD + RVAD	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
TAH	2 (8%)	5 (3%)	0 (0%)	

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Characteristic	Hypertrophic (N = 24)	Ischemic (N = 160)	Dilated (N = 135)	p-value
ECMO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IABP	3 (12.5%)	13 (8%)	6 (4%)	
Impella	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	
UNOS status at transplant (1998–Oct 17, 2018), n (%)				.85
1A	14 (58%)	85 (53.2%)	64 (47%)	
1B	4 (17%)	26 (16.3%)	13 (10%)	
2	2 (8%)	7 (4.4%)	7 (5%)	
UNOS status at transplant (new system after Oct 17, 2018), n (%)				.36
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	
2	1 (4%)	0 (0%)	5 (4%)	
3	0 (0%)	1 (.7%)	3 (2%)	
4	0 (0%)	2 (1.3%)	1 (1%)	

All bold values in the table indicate statistical significance.

TABLE 3 Donor-recipient characteristics, post-transplant life support, disposition and transplant outcomes according to type of cardiomyopathy.

Characteristic	Hypertrophic (N = 24)	Ischemic (N = 160)	Dilated (N = 135)	p-value
Donor-recipient characteristics				
Ischemic time (min), mean ± SD	172 ± 45	191 ± 49	183 ± 46	.34
Donor age (years), mean ± SD	32.5 ± 13	36.6 ± 12.9	33.6 ± 11	.38
Donor BMI (kg/m ²), mean ± SD	29 ± 5.8	27.1 ± 4.6	28.2 ± 6.1	.57
Donor-recipient BMI mismatch (%), mean ± SD	1 ± 17.1	6 ± 16.9	1 ± 19.0	.27
Donor gender (female), n (%)	15 (63%)	115 (72%)	98 (73%)	.01
Donor-recipient gender mismatch, n (%)				<.01
Female-female	7 (29%)	16 (10%)	32 (24%)	
Female-male	8 (33%)	99 (62%)	66 (49%)	
Male-male	9 (38%)	39 (24%)	35 (26%)	
Male-female	0 (0%)	6 (4%)	2 (1%)	
CMV serology mismatch, n (%)				.59
D-/R-	9 (36%)	36 (22%)	23 (17%)	
D+/R-	13 (55%)	64 (40%)	60 (44%)	
D-/R+	2 (9%)	30 (19%)	24 (18%)	
D+/R+	0 (0%)	30 (19%)	28 (21%)	
Recipient post-OHT support				
Reintubation after transplant, n (%)	1 (4%)	21 (13%)	16 (12%)	.01
Prolonged inotropic support after transplant (> 7 days), n (%)	9 (37%)	19 (12%)	23 (17%)	.02
Renal dysfunction requiring replacement therapy after transplant, n (%)	13 (55%)	30 (19%)	32 (24%)	<.01
Permanent HD after transplant, n (%)	5 (21%)	8 (5%)	11 (8%)	.04
Infection after transplant (prior discharge), n (%)	2 (8.3%)	27 (17%)	34 (25%)	.04

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Characteristic	Hypertrophic (N = 24)	Ischemic (N = 160)	Dilated (N = 135)	p-value
MCS after transplant, n (%)				<.01
None	13 (55%)	140 (87%)	116 (86%)	
LVAD (alone)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
RVAD (alone)	0 (0%)	3 (2%)	0 (0%)	
LVAD + RVAD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
TAH	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
ECMO	6 (25%)	8 (5%)	11 (8%)	
IABP	5 (20%)	6 (4%)	8 (6%)	
Impella	0 (0%)	3 (2%)	0 (0%)	
OHT to extubation (days), mean ± SD	4.8 ± 1.9	3.5 ± .9	2.8 ± .5	.4
OHT to downgrade from ICU (days), mean ± SD	17.1 ± 4.3	11 ± 1.3	11.2 ± 1.1	.1
OHT to discharge (days), mean ± SD	26.2 ± 5.0	15.9 ± 2.6	16.91 ± 1.1	.09
Discharge disposition, n (%)				.5
Home	18 (75%)	134 (84%)	112 (83%)	
Acute rehabilitation facility	6 (25%)	24 (15%)	18 (13%)	
Skilled nursing facility	0 (0%)	2 (1%)	5 (4%)	
Death at the end of study period, n (%)	8 (33%)	110 (69%)	76 (56%)	<.01
Cause of death, cardiac, n (%)	2 (25%)	15 (14%)	14 (18%)	.31
Cause of death, non-cardiac, n (%)				.07
Infection	2 (25%)	12 (11%)	10 (13%)	
Malignancy	1 (12.5%)	14 (13%)	4 (5%)	
Single organ failure (non-cardiac)	1 (12.5%)	5 (4%)	0 (0%)	
Other	2 (25%)	64 (45%)	48 (63%)	
Retransplant, n (%)	0	1	5	.18

All bold values in the table indicate statistical significance.

In a multivariate analysis of covariates modeled as a time to the first event, the following variables were independent predictors of all-cause mortality or retransplant: ventilator use prior to transplant (1-year mortality/retransplant), infection after transplant (1-year mortality/retransplant), reintubation after transplant (1-, 5-, and 10-year mortality/retransplant), donor female sex (1-, 5-, 10-year mortality/retransplant), renal dysfunction requiring RRT immediately after transplant (5- and 10-year mortality/retransplant), ESRD requiring HD after transplant (5- and 10-year mortality/retransplant), hyperlipidemia (5-, 10-year mortality/retransplant) and DM at listing (10-year mortality/retransplant) (Table 4, Supplement 2).

4 | DISCUSSION

The main finding of this study is that patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing a heart transplant have a favorable long-term prognosis despite the challenging immediate post-transplant clinical course.

In the current study, patients with HCM were younger at the time of HT than individuals with ischemic and dilated cardiomyopathies, which is consistent with previous single-center reports.^{25,26} However, age itself was not found to be a predictor of all cause mortality at any studied time point in our analysis, similarly to the findings of a multi-institutional study.²⁷ Although younger age can be certainly a favorable characteristic since it is usually associated with less comorbidities and higher functional status, we argue that it is not the chronological age per se that determines the outcomes. Patients with HCM included in our study were less frequently than individuals with ischemic and dilated cardiomyopathy, affected by HLD and DM at the time of listing, which is consistent with other single-center reports and validated by the UNOS data analysis.^{25,26,28-31} Hyperlipidemia and DM are known risk factors for developing coronary artery disease. They are also major risk factors for developing cardiac allograft vasculopathy (CAV) which is the leading factor limiting long-term survival post-transplant.³² In the current study hyperlipidemia and DM at the time of listing were found to be independent predictors of 5-, 10-year post-HT mortality. The prevalence of HLD and DM prior to heart transplant was the highest among patients with ischemic cardiomyopathy, a group with the

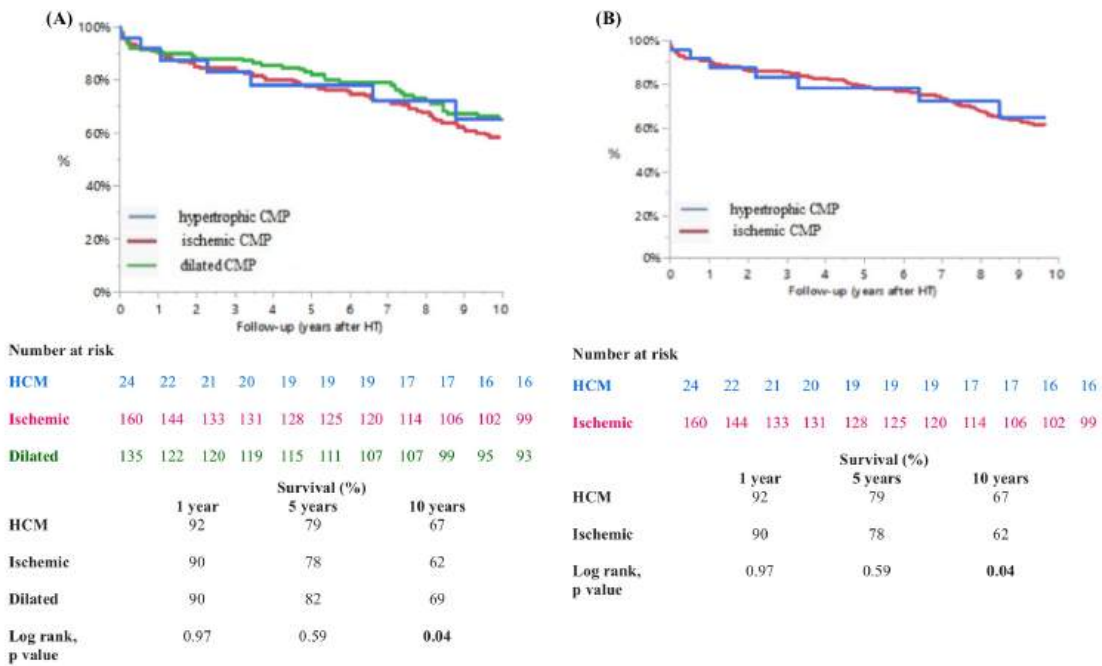


FIGURE 1 Kaplan–Meier survival curves after heart transplantation in patients with history of HCM, ischemic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy (A) in patients with history of HCM and ischemic cardiomyopathy (B).

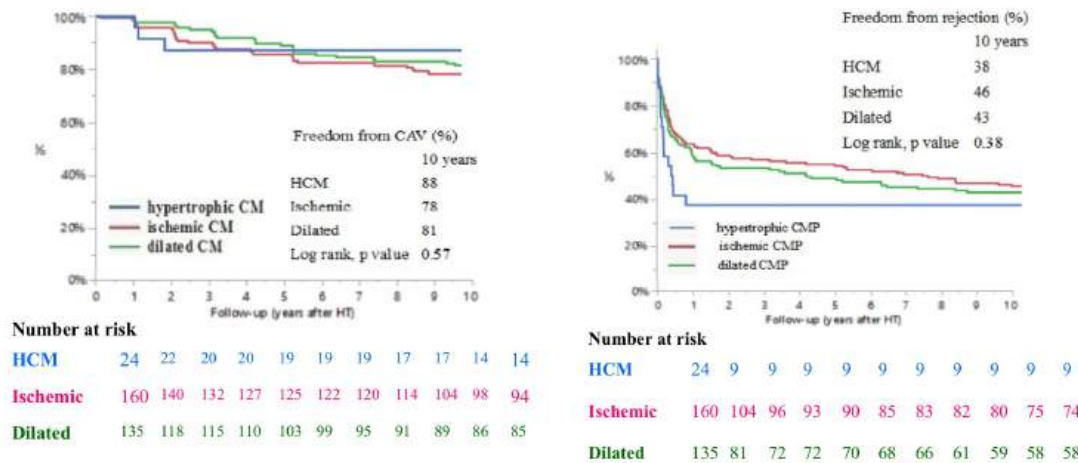


FIGURE 2 Freedom from cardiac allograft vasculopathy after cardiac transplantation in patients with history of HCM, ischemic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy.

FIGURE 3 Freedom from acute allograft rejection after cardiac transplantation in patients with history of HCM, ischemic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy.

highest all-cause 10-year mortality. We hypothesize that pre-existing HLD and DM were exacerbated post-transplant by the use of immunosuppressants and periodic use of high-dose steroids used for the treatment of allograft rejection, which might have contributed to CAV

and resulted in higher mortality. CAV incidence observed in all analyzed groups of our study was lower than in recent large-scale registries.³³ That can stem from the fact that our study period included an era when

TABLE 4 Univariate and multivariate Cox regression analyses for mortality/retransplant at 10 years after heart transplant.

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Demographics				
Age at transplant	1.02 (.37–2.94)	.9		
HCM etiology	.55 (.23–1.1)	.12		
Blood type O	.79 (.48–1.24)	.34		
DM at listing	1.34 (1.18–1.47)	<.01	1.11 (1.06–1.34)	.04
HLD at listing	3.77 (2.53–5.72)	<.01	2.31 (1.54–3.55)	<.01
Pre-OHT				
Ventilator use prior transplant	3.1 (2.47–4.01)	<.01		
TAH pre-OHT	.95 (.29–2.28)	.9		
IABP pre-OHT	1.58 (.85–2.70)	.13		
Post-OHT				
Prolonged inotropic support after transplant	2.87 (2.22–3.74)	<.01		
Renal dysfunction requiring renal replacement therapy after transplant	3.10 (2.35–4.11)	<.01	2.19 (1.329–3.618)	<.01
Permanent HD after transplant	2.39 (1.92–2.95)	<.01	2.04 (1.25–2.38)	.01
Infection after transplant (prior discharge)	3.41 (2.59–4.48)	<.01		
ECMO after transplant	.84 (.39–1.58)	.62		
Female donor	5.53 (3.47–9.21)	<.01	4.72 (2.91–8.01)	<.01

All bold values in the table indicate statistical significance.

CAV surveillance with coronary angiography and intravascular ultrasound (IVUS) was not a clinical standard. Therefore, CAV incidence could have been underestimated in all three analyzed groups.³⁴

Moreover, in the current study, female donors and donor-recipient mismatch (female-male) were less common among HCM patients compared to ischemic and dilated cardiomyopathy individuals. Donor female gender was an independent predictor of 1-, 5-, and 10-year all-cause mortality which is consistent with the previous UNOS registry data report.²⁷ Numerous explanations have been postulated to explain this phenomenon. The leading hypothesis is that the smaller mass of the female heart has insufficient reserve to supply a male body.²⁷ In the current study, there was no significant difference in donor-recipient BMI mismatch among analyzed groups.

In the largest to date (41 HCM patients) single-center study, Kato et al. demonstrated favorable 1- and 5-year post-transplant outcomes in HCM patients compared to those with ischemic cardiomyopathy and non-inferior to other types of cardiomyopathies.²⁵ This observation was further substantiated by Maron et al. in a comprehensive 10-year follow-up based on the UNOS registry.³¹ Our current study aligns with these findings. Additionally, both aforementioned reports focused primarily on post-transplant rejection and survival rates. In contrast, our study provides supplementary data on renal dysfunction, infection and CAV rates, all of which constitute relevant factors contributing to post-transplant outcomes. Moreover, we provide insights into the post-transplant course, including the utilization of life-support interventions. While previous reports were primarily conducted in 1990s and early 2000s, it is important to note that 15 of 24 HCM patients in

our study underwent transplantation after 2008, in an era marked by increased utilization of temporary and permanent MCS devices. Consequently, our findings offer a more contemporary perspective on the subject matter. Patients with hypertrophic cardiomyopathy analyzed in our study, more frequently than other two studied groups required prolonged inotropic and temporary mechanical circulatory support after transplant. Notably, pre-transplant mPAP among patients with HCM was significantly higher. Moreover, there was a trend towards higher PVR in HCM individuals. When compared to the other two analyzed groups, the difference was not statistically significant. We argue it stems from the small HCM sample size that did not generate statistically significant incremental difference. Therefore, we hypothesize that HCM patients were at higher risk for RV failure and subsequent multiorgan failure which is in line with the observation by Pasqualucci et al.³⁵ Venema et al. demonstrated that inotropic score (calculated based on the type and dose of an inotrope) within 48 h post-HT was a significant predictor of up to 5-year mortality.³⁶ In our study, prolonged inotropic use after transplant was not a predictor of 1-, 5-, and 10-year post-transplant mortality.

Nonetheless, postoperative hemodynamic instability can certainly contribute to kidney hypoperfusion. Renal function impairment is very common immediately post-heart transplantation.³⁷ Recently, in a national cohort analysis HCM was identified as a predictor of need for RRT immediately post-HT.³⁸ In the current study, individuals with HCM more often than those with ischemic and dilated cardiomyopathy required RRT immediately post-HT and later on developed ESRD. End-stage renal disease in post-transplant patients is a result of pre-existing

chronic kidney disease (CKD), long cardio-pulmonary bypass time, and the use of immunosuppressants. The prevalence of CKD at listing did not significantly differ between HCM and ischemic cardiomyopathy groups. However, we noticed that HCM patients had more elevated RA pressure and PCWP compared to the other two analyzed groups. That might suggest that more pronounced venous congestion can result in a smaller renal reserve that can lead to a more frequent need for RRT post-transplant. In the current study, both RRT immediately after transplant and ESRD were independent predictors of 5- and 10-year mortality. Wang et al reported that ESRD was a predictor of 3- and 5-year mortality after transplant.³⁹ Our study provides a piece of evidence that this correlation persists for 10 years. Despite higher renal failure incidence seen post-transplant among HCM patients, their 10-year outcomes were more favorable than in individuals with ischemic and non-inferior to the individuals with dilated cardiomyopathy. That can be attributed to the attenuating effect of other aforementioned mortality predictors identified in the current study.

Additionally, our analysis showed that the etiology of cardiomyopathy (HMC) was not a predictor of investigated outcomes. That is consistent with previously reported multi-institutional database analysis.³⁰ Moreover, in the current study, HCM patients had a lower incidence of infections immediately post-HT. Unsurprisingly, infection after transplant was an independent predictor of 1-year mortality.

4.1 | Study limitations

The current study should be interpreted in the context of several limitations. Firstly, it is a single-center, retrospective analysis relying on the accuracy of medical records. Secondly, the study is limited by a small sample size of HCM patients similarly to previous single-center reports.^{25,26} However, the low incidence of hypertrophic cardiomyopathy and end-stage HF within that group hinders performing a large-scale single-center study. Thirdly, while national registry studies report that 68%–89% of HCM patients undergoing HT are White, in the current study 100% of the HCM patients were of White ethnicity, which certainly limits the generalizability of our results to a certain extent.^{40,41} Fourthly, a long follow-up included an era when guidelines and available medical, and device treatment options were significantly different. However, that would affect all three groups of analyzed patients. In addition, although several covariates were included in our multivariate analysis, we acknowledge that residual confounding remains a possibility.

5 | CONCLUSIONS

The current study provides evidence that the long-term post-transplant prognosis of adult patients with hypertrophic cardiomyopathy is more favorable than in patients with ischemic cardiomyopathy and non-inferior to patients with dilated cardiomyopathy despite more challenging immediate post-HT course.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors confirm contribution to the paper as follows: study conception and design: Matylda Mazur, Eric Popjes, Howard J. Eisen; data collection, analysis and interpretation of results: Matylda Mazur, Geetha Bhat, Eric Popjes, Robert Dowling, Howard J. Eisen; draft manuscript preparation: Matylda Mazur, Geetha Bhat, Eric Popjes, Robert Dowling, Howard J. Eisen. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

This work did not receive any funding from the agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to disclose.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author (MM), upon reasonable request.

ORCID

Matylda Mazur  <https://orcid.org/0000-0003-0129-8366>

Geetha Bhat  <https://orcid.org/0000-0002-6500-0437>

Eric Popjes  <https://orcid.org/0000-0003-2549-4513>

Howard J. Eisen  <https://orcid.org/0000-0003-1149-4344>

REFERENCES

- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton III LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80(3):564-572.
- Husser D, Ueberham L, Jacob J, et al. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany—an analysis of over 5 million patients. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0196612.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-1254.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2005;92(4):1332-1338.
- Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*. 2004;116:14-18.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-789.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-789.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998;339:364-369.
- Hada Y, Sakamoto T, Amano K, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol*. 1987;59:183-184.

10. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:705-715.
11. Maron MS, Lesser JR, Maron BJ. Management implications of massive left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy significantly underestimated by echocardiography but identified by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2010;105:1842-1843.
12. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:220-228.
13. O'Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International External Validation Study of the 2014 European Society of Cardiology guidelines on sudden cardiac death prevention in hypertrophic cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation*. 2018;137(10):1015-1023. 6.
14. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-1928.
15. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124:e783-e831.
16. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):470-476.
17. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.
18. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail*. 2012;5:535-546.
19. Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:2111-2123.
20. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216-225.
21. Ommen S, Mital S, Burke M, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Writing Committee Members. *Circulation*. 2020;142:e558-e631.
22. Colvin-Adams M, Valapour M, Hertz M, et al. Lung and heart allocation in the United States. *Am J Transplant*. 2012;12:3213-3234.
23. Billingham M, Kobashigawa JA. The revised ISHLT heart biopsy grading scale. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1709-1709.
24. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:252-269.
25. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(4):568-574.
26. Lee MS, Zimmer R, Kobashigawa J. Long-term outcomes of orthotopic heart transplantation for hypertrophic cardiomyopathy. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1502-1505.
27. Weiss ES, Allen JG, Patel ND, et al. The impact of donor-recipient sex matching on survival after orthotopic heart transplantation: analysis of 18,000 transplants in the modern era. *Circ Heart Fail*. 2009;2(5):401-408.
28. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, et al. Impact of advanced therapies for improving survival to heart transplant in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(8):986-996. D.
29. Biagini E, Spirito P, Leone O, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):387-392.
30. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy awaiting heart transplantation. *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e004378.
31. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):574-579.
32. Renlund DG, Bristow MR, Crandall BC, et al. Hypercholesterolemia after heart transplantation: amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Transplant*. 1989;8(3):214.
33. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor-recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066.
34. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1532.
35. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Failure*. 2015;8(6):1014-1021.
36. Venema CS, Erasmus ME, Mariani M, Voors AA, Damman K. Post-transplant inotrope score is associated with clinical outcomes after adult heart transplantation. *Clin Transplant*. 2021;35(8):e14347.
37. Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Hansrivijit P, et al. Acute kidney injury in patients undergoing cardiac transplantation: a meta-analysis. *Medicine*. 2019;6(4):108.
38. Shoji S, Kuno T, Kohsaka S, et al. Incidence and long-term outcome of heart transplantation patients who develop postoperative renal failure requiring dialysis. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(3):356-364.
39. Wang TJ, Lin CH, Wei HJ, Wu MJ. Long-term outcomes and risk factors of renal failure requiring dialysis after heart transplantation: a nationwide cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(8):2455.
40. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction—insights from the SHaRe registry. *Circulation*. 2020;141:1371-1383. SHaRe Investigators.
41. Fowler CC, Helmers MR, Smood B, et al. The modified US heart allocation system improves transplant rates and decreases status upgrade utilization for patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40:1181-1190.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Mazur M, Bhat G, Popjes E, Dowling R, Eisen HJ. Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience. *Clin Transplant*. 2024;38:e15265.
<https://doi.org/10.1111/ctr.15265>

Supplement 1. Number of transplants performed under different organ allocation systems according to type of cardiomyopathy

Organ allocation system eras in the US	Hypertrophic (N=24)	Ischemic (N=160)	Dilated (N=135)
1984 – 1997, n (%)	3 (13%)	39 (24%)	41 (31%)
1998 – 2018 (until Oct 17), n (%)	20 (83%)	118 (74%)	84 (62%)
2018 (after Oct 17) – 2019, n (%)	1 (4%)	3 (2%)	10 (7%)

Supplement 2. Univariate and multivariate Cox regression analyses for mortality/retransplant at 1 and 5 years after heart transplant.

Characteristics	Univariate analysis (1 year)		Multivariate analysis (1 year)	
	HR (95%CI)	P- value	HR (95%CI)	P- value
Demographics				
Age at transplant	0.89 (0.14 – 6.9)	0.9		
HCM etiology	0.55 (0.09 – 1.86)	0.42		
Blood type O	1.26 (0.54 – 2.66)	0.56		
DM at listing	1.29 (0.92 – 1.58)	0.1		
HLD at listing	1.85 (0.88 – 4.1)	0.1		
Pre-OHT				
Ventilator use prior transplant	3.1 (1.89 – 5.01)	< 0.01	1.82 (1.01 – 3.2)	< 0.01
TAH pre-OHT	2.64 (0.63 – 7.50)	0.15		
IABP pre-OHT	1.95 (0.63 – 4.84)	0.22		
Post-OHT				
Prolonged inotropic support after transplant	2.53 (1.44 – 4.3)	< 0.01		
Renal dysfunction requiring renal replacement therapy after transplant	3.49 (1.97 – 6.16)	< 0.01		
Permanent HD after transplant	3.23 (2.16 – 4.82)	< 0.01		
Infection after transplant (prior discharge)	3.55 (2.03 – 6.12)	< 0.01	3.259 (1.047, 10.147)	0.04
ECMO after transplant	2.28 (0.84 – 5.28)	0.09		
Female donor	5.16 (2.28 – 13.19)	< 0.01	3.47 (1.51 – 9.02)	< 0.01

Characteristics	Univariate analysis (5 years)		Multivariate analysis (5 years)	
	HR (95%CI)	P- value	HR (95%CI)	P- value
Demographics				
Age at transplant	0.94 (0.26 – 3.89)	0.9		
HCM etiology	0.68 (0.23 – 1.55)	0.41		
Blood type O	0.98 (0.53 – 1.71)	0.94		
DM at listing	1.24 (0.98 – 1.45)	0.06		
HLD at listing	1.89 (1.12 – 3.27)	0.02	1.70 (1.02 – 2.95)	0.04
Pre-OHT				
Ventilator use prior transplant	3.11(2.23 – 4.29)	<0.01		
TAH pre-OHT	1.67 (0.50 – 4.08)	0.35		
IABP pre-OHT	2.3 (1.12 – 4.31)	0.13		
Post-OHT				
Prolonged inotropic support after transplant	2.49 (1.71 – 3.59)	<0.01		
Renal dysfunction requiring renal replacement therapy after transplant	2.85 (1.93, 4.19)	<0.01	1.547 (1.103, 2.979)	0.02
Permanent HD after transplant	2.30 (1.70 – 3.05)	<0.01	2.15 (1.03 - 2.68)	0.04
Infection after transplant (prior discharge)	2.95 (2.01 – 4.29)	<0.01		
ECMO after transplant	1.50 (0.69 – 2.90)	0.28		
Female donor	4.34 (2.48 – 7.98)	<0.01	3.76 (2.11 – 7.02)	<0.01

7.2. Publikacja nr 2: Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support

ASAIO Journal 2024

Clinical Cardiovascular

Heart Transplantation Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Mechanical Circulatory Support

MATYLDA MAZUR¹,* ROBERT DOWLING,[†] GEETHA BHAT,[†] ANDRES CARMONA RUBIO,^{*} AND HOWARD J. EISEN[‡]

Mechanical circulatory support has emerged as a vital therapeutic modality for patients awaiting heart transplantation (HT). However, it is unknown how it affected the characteristics and post-HT outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). This retrospective cohort study analyzed adult HT recipients from the International Society for Heart and Lung Transplantation registry (1998–2017). Two equal-duration eras were defined: era 1 1998–2007 and era 2 2008–2017. Patients with HCM were compared across the two eras ($n_1 = 742$ and $n_2 = 1,211$) and within each era, they were contrasted with individuals with nonischemic (NICM) ($n_1 = 15,964$ and $n_2 = 20,394$) and ischemic cardiomyopathy (ICM) ($n_1 = 14,140$ and $n_2 = 12,986$). Across eras, the number of HTs among patients with HCM increased by 63%. The rate of recipients with HCM in the intensive care unit (ICU) supported with intra-aortic balloon pump (IABP) increased, yet their pre-HT functional status improved, and 5 year post-HT survival remained unchanged and favorable. In era 2, at the time of HT, patients with HCM were more frequently than their NICM and ICM counterparts in the ICU and supported with inotropes. In the same era, 1 and 5 year survival were more favorable in HCM compared to ICM and comparable to NICM. *ASAIO Journal* 2024; XX:XX–XX

Link do manuskryptu:

https://journals.lww.com/asaiojournal/abstract/9900/heart_transplantation_outcomes_in_patients_with.591.aspx

7.3. Publikacja nr 3: Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

ASAIO Journal 2024

Clinical Cardiovascular

Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

MATYLDA MAZUR¹, * ANDRES CARMONA RUBIO,^{*} HOWARD J. EISEN,[†] GEETHA BHAT,[‡] AND ROBERT DOWLING^{‡§}

The introduction of the new heart allocation system in the United States in 2018 resulted in an increase in the number of heart transplants (HT) performed among patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). However, whether that affected medium-term post-HT outcomes in this group of patients remains unknown. We conducted an analysis of the United Network for Organ Sharing Transplant Database, including adults with HCM who underwent heart transplantation between 2015 and 2021. Patients were divided into two equal-duration eras: Era 1 (October 17, 2015, to October 17, 2018) and Era 2 (October 18, 2018, to October 18, 2021). In the studied period, 444 patients with HCM underwent HT: 204 in Era 1 and 240 in Era 2. In Era 2, the waitlist time was shorter, transplant rates were higher, patients were less frequently supported with inotropes but more often with an IABP, ischemic time was longer, and donor-to-recipient distance larger. Pre- and post-transplant functional status was comparable across the two eras, while the pre-HT employment rate was higher in the new system. The 3 year survival was unchanged across eras. In the new allocation system, despite more frequent mechanical circulatory support (MCS) use and increased ischemic time, the medium-term outcomes of patients with HCM remained favorable. *ASAIO Journal* 2024; 70:778–786

Link do manuskryptu:

https://journals.lww.com/asaiojournal/abstract/2024/09000/impact_of_the_new_heart_allocation_system_on_the.12.aspx

7.4. Publikacja nr 4: Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies

Current Cardiology Reports (2024) 26:985–994
https://doi.org/10.1007/s11886-024-02095-6

HEART FAILURE (HJ EISEN, SECTION EDITOR)



Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies

Matylda Mazur¹ · Wojciech Braksator² · Eric Popjes³

Accepted: 2 July 2024 / Published online: 11 July 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2024

Abstract

Purpose of Review There has been much debate surrounding novel medical therapies and heart transplantation listing challenges in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Recent Findings Recent clinical trials led to FDA approval of mavacamten (a cardiac myosin inhibitor), offering symptom relief and potentially delaying/avoiding invasive septal reduction therapies for some patients with HCM and left ventricular outflow obstruction (LVOTO). For those with refractory symptoms and end-stage heart failure, heart transplantation remains the gold standard. However, the concern for the organ allocation system failing to prioritize those individuals persists.

Summary HCM is a heterogeneous genetic condition with variable penetration and clinical presentation. Even though a large portion of patients remain asymptomatic, an important minority develops debilitating symptoms refractory to medical therapy. Post-HT short- and long-term outcomes are favorable. However, HT waitlist mortality remains high. For highly selected patients with HCM, a left ventricular assist device is a viable option.

Keywords Hypertrophic cardiomyopathy · Heart failure · Cardiac myosin inhibitors · Heart transplant · Left ventricular assist device

Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is defined by the presence of left ventricular hypertrophy (LVH) in the absence of other potentially causative cardiac, metabolic, or systemic conditions [1]. It is the most common inheritable monogenic cardiac disease with prevalence ranging from 1:1,124 to 1:200 [2–5]. HCM is considered an entity caused by

mutations in one of at least 11 genes encoding sarcomeric or Z disc proteins. The most common pathogenic gene variants are myosin-binding protein C3 (MYBPC3) and myosin heavy chain 7 (MYH7) [6–8]. Given that HCM can be inherited as a Mendelian autosomal dominant disorder, it is estimated that in the United States alone there are at least 750,000 individuals affected by this condition. The fact that only about 100,000 patients are carrying this diagnosis, suggests that HCM is significantly underdiagnosed [9].

The condition now recognized as HCM was first reported by French clinicians between 1868–1869 and subsequently by French pathologist Dr. Teare in 1958 [10–13]. Shortly after the latter, its clinical description was presented by the Braunwald group from the National Institutes of Health [14]. This inaugurated an era of clinical research that revealed this condition to have variable penetrance and a wide range of clinical presentations.

Clinical manifestation and diagnosis

Many individuals with HCM experience no or only mild exercise intolerance. However, an important minority suffers from debilitating symptoms such as chest pain, syncope,

✉ Matylda Mazur
matyldamazur@gmail.com

Wojciech Braksator
w.braksator@ptkardio.pl

Eric Popjes
epopjes@pennstatehealth.psu.edu

¹ Heart and Vascular Institute, Kaufman Center for Heart Failure, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA

² Department of Cardiology and Noninvasive Cardiovascular Imaging, Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³ Heart and Vascular Institute, Pennsylvania State Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA

and dyspnea on exertion. Those can be attributed to a range of pathophysiologic mechanisms such as LV outflow tract obstruction, mitral regurgitation, heart failure with preserved or reduced ejection fraction (HFpEF or HFrEF, respectively), and atrial or ventricular arrhythmias [1, 15–24]. In some cases sudden cardiac death (SCD) is the first manifestation of the disease.

Transthoracic echocardiography (TTE) is the initial and preferred imaging modality used for making an HCM diagnosis. Cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) is also indicated and particularly useful when TTE fails to provide optimal images or is inconclusive (i.e. borderline LVH or concern for apical HCM). For patients who cannot have a cMRI performed, cardiac computer tomography (CCT) can be considered. Regardless of the imaging modality used, end-diastolic wall thickness ≥ 15 mm in the absence of other potential causes of hypertrophy in a non-dilated LV is consistent with the HCM diagnosis. If there is a family history of HCM or a known genetic mutation, a wall thickness of ≥ 13 mm can be diagnostic [1].

There are several hypertrophy patterns seen in patients with HCM. The most commonly observed is asymmetric septal hypertrophy (also called a reversed septal curvature) [25]. In up to 70% of patients, hypertrophied septum protrudes into the LV cavity and results in obstructive physiology. Within this cohort, resting left ventricular outflow obstruction (LVOTO) defined by an LV intracavitary peak gradient ≥ 30 mmHg is seen at rest in 25–30% of patients [26, 27]. In another 35% LVOTO is inducible only by provocative maneuvers (i.e. Valsalva or amyl nitrate inhalation). If those fail to evoke LVOTO, the exercise echocardiography is recommended [27, 28]. The presence of a resting or provoked gradient ≥ 30 mmHg is associated with an increased risk of progression to New York Heart Association (NYHA) class III or IV HF symptoms and SCD [29]. The remaining 30% of patients with HCM have LV outflow gradient < 30 mmHg at rest and/or with exercise, and are classified as having non-obstructive HCM [26, 30, 31]. One of the anatomical patterns of hypertrophy with non-obstructive physiology is apical HCM. It is characterized by mid and apical segment hypertrophy and a spade-shaped LV cavity seen on imaging [25].

Ventricular arrhythmias

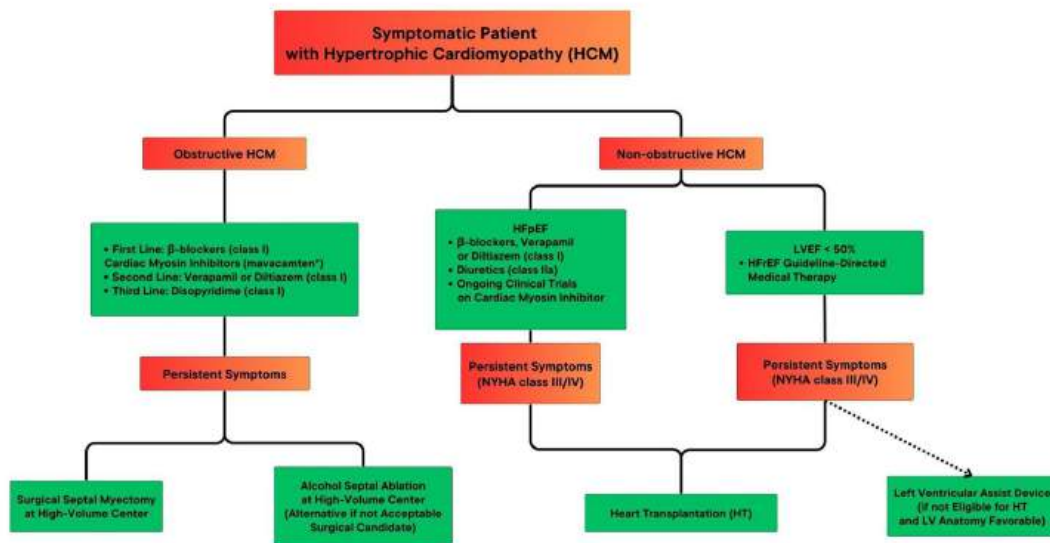
Patients with HCM are at risk of SCD in the mechanism of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF). Antiarrhythmics and catheter-based ablation do not reduce the risk of ventricular tachyarrhythmias in this cohort, making an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) the only currently available effective treatment. Although ICDs revolutionized the landscape of ischemic heart disease in the 1980s, it was not until a sentinel New

England Journal of Medicine publication by Maron et al. in 2000, that they were incorporated into the management of patients with HCM [32–34]. That contributed to a substantial reduction in the yearly mortality within this group, from 6–8% to 0.5% regardless of gender, race, or age. Notably, none of the medications used in patients with HCM has proven to reduce their mortality [35].

Obstructive HCM treatment

Pharmacotherapy in HCM is reserved for symptomatic patients only (Fig. 1). In 1964, β -blockers were introduced by Dr. Braunwald to alleviate HCM symptoms and they constitute a first-line HCM therapy in the current era as well [14]. The advent of β -blockers was followed by non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs), predominantly verapamil, which are used as the second-line therapy [36–38]. If β -blockers and CCBs fail to control LVOTO symptoms disopyrimide can be added. It is a class Ia antiarrhythmic with potent negative inotropic properties and was the first agent proven to reduce LVOTO at rest (by 50%) serving as an option to delay elective myectomy (or alcohol septal ablation) [37]. However, its use is often limited by significant anticholinergic side effects.

In recent years cardiac myosin inhibitors (CMIs) have been becoming the preferred medical therapy in HCM with LVOTO, with mavacamten being the first-in-class Food and Drug Administration-approved agent [39, 40]. EXPLORER-HCM (Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy) and MAVA-LTE (A Long-Term Safety Extension Study of Mavacamten in Adults Who Have Completed EXPLORER-HCM) clinical trials demonstrated that mavacamten more frequently than placebo resulted in reduction in a resting LVOT gradient to < 30 mmHg along with at least one NYHA functional class improvement and an increase of peak $VO_2 \geq 1.5$ mL/kg/min or an improvement of peak VO_2 by 3.0 mL/kg/min without compromising the baseline NYHA class [41]. The agent was well tolerated overall. In 6% of trial participants a reversible reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) to $< 50\%$ was observed [42]. Therefore, the mavacamten dose should be titrated under echocardiographic surveillance of LVEF [43]. In 2023, the European Society of Cardiology updated their cardiomyopathy management guidelines and recommended considering (1) adding mavacamten to a β -blocker to alleviate the symptoms in patients with HCM and LVOTO at rest or with exercise (class IIa, level A) (2) using it in monotherapy in patients with LVOTO at rest or with exercise who are intolerant of or have contraindications to β -blocker, CCB, or disopyrimide-based therapy (class IIa, level B) [43]. In 2024, the AHA/ACC guidelines for the management of HCM included mavacamten in the medical treatment algorithm,



LVEF, Left ventricular ejection fraction; HFpEF, Heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, Heart failure with reduced ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; LV, Left ventricle

Fig. 1 Therapeutics for Hypertrophic Cardiomyopathy Across the Disease Spectrum

recommending its use in patients with symptoms refractory to at least one of the first-line agents (β-blockers or CCB) [1]. The subsequent clinical trial, VALOR-HCM (A Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy), demonstrated that the administration of mavacamten as part of maximally tolerated medical therapy resulted in a lower need for invasive septal reduction therapies compared to a placebo group [44]. Since mavacamten mitigates the progression of HF symptoms, in the future, it might be indicated in patients who do not have access to an experienced center performing septal myectomy or alcohol ablation or those wishing to delay/avoid it [45–47].

The next promising agent in the CMI group is aficamten. Results from the SEQUOIA-HCM (Safety, Efficacy, and Quantitative Understanding of Obstruction, Impact of Aficamten in HCM) clinical trial, announced at the Heart Failure Association (HFA) conference in Lisbon in May 2024, showed that after 24 weeks of aficamten treatment in patients with LVOTO, there was a significantly greater improvement in peak myocardial oxygen consumption (pVO₂) compared to the placebo group. The average change in pVO₂ in the treated group was 1.8 ml/kg/min (95% confidence interval [CI]: 1.2 to 2.3). Additionally, an improvement of at least one NYHA functional class occurred more frequently in the treatment than in the placebo group (58.5% vs. 24.3%,

$p < 0.01$). Reduction of LVOT gradient to < 30 mm Hg after Valsalva maneuver was seen in 49.3% and 3.6% of aficamten and placebo patients respectively. The frequency of adverse events was similar in both groups. Aficamten has an advantage over mavacamten: it reaches pharmacokinetic steady state more quickly (2 weeks compared to 6 weeks for mavacamten) and does not induce cytochrome P450 (CYP) enzymes, thereby reducing the risk of drug-to-drug interactions [48].

Septal reduction therapy

For most patients with obstructive HCM, LVOT gradient > 50 mm Hg at rest or with exercise and NYHA class III/IV symptoms refractory to optimal medical therapy, transaortic septal myectomy is the preferred treatment method [1]. It results in immediate relief of outflow obstruction, reduction in left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), and improvement in symptoms, while preserving systolic function. When performed at highly-volume HCM centers with highly experienced surgeons, myectomy is associated with the most favorable outcomes and lowest perioperative complications (high-degree heart block requiring a permanent pacemaker 1–5%, mortality 0.5%) [49]. Some surgeons successfully combine septal myectomy with simultaneous mitral valve apparatus repair and intraoperative

ablation, which reduces the risk of heart failure symptoms and atrial fibrillation recurrence [50, 51].

For patients ineligible for septal myectomy, percutaneous alcohol septal ablation (ASA) has become the most frequent alternative. Similar to septal myectomy, this procedure is also recommended to be performed at a high-volume HCM center by an interventionalist experienced with the morphological variability of this entity. Even though both recovery and hospital stay are shorter after ASA when compared to myectomy, the reduction in LV gradient can be variable and may not be immediate (> 90 days), and the incidence rate of complete heart block requiring a permanent pacemaker is higher (10%–15%). Moreover, in patients with extreme or only mild septal hypertrophy or those with mitral valve apparatus abnormalities, the results of ASA are inconsistent. There is also a small group of patients who develop ventricular arrhythmias as a result of alcohol-induced septal scar [52].

Non-obstructive HCM treatment

Patients with HCM without LVOTO constitute a therapeutic challenge. Commonly observed in this cohort symptoms, dyspnea, and chest pressure/angina, result from increased LV filling pressures due to diastolic dysfunction, increased myocardial oxygen demand, and microvascular dysfunction [1]. Therefore, current therapies for HCM without LVOTO consist of β -blockers, verapamil, and diuretics. For patients with debilitating angina or HF symptoms refractory to medical therapy, heart transplantation is the only definite therapy (Fig. 1).

So far, there are no guidelines for the use of CMI in this group of patients. Results from the MAVERICK-HCM clinical trial (Mavacamten in Adults with Symptomatic Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy) suggest that mavacamten may reduce myocardial wall tension in patients with HCM without LVOTO [53]. Currently, a phase 3 clinical trial (ODYSSEY-HCM: A Study of Mavacamten in Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy; NCT05582395) is underway to determine whether mavacamten leads to symptom reduction, NYHA class improvement, and increased pVO₂ in patients with HCM without LVOTO. The results are expected to be available in 2025.

Heart failure

Substantial clinical heterogeneity of HCM makes ascertaining the incidence of HF in this group of patients challenging. Therefore, it has been reported to be anywhere from 50 to 67% [26]. Those numbers can be overestimated given that a significant number of asymptomatic patients with HCM remain undiagnosed. HF has two distinct clinical presentations in patients with HCM. In the majority of them, it manifests as HFpEF affecting mostly patients with obstructive

and about 10% with non-obstructive HCM [26]. Only a minority of patients develop HF_rEF, also described as end-stage HCM. While the progress of HCM is not uniform, and HF symptoms can arise or worsen at any age, midlife is the most common timeframe of their onset [22, 33, 35, 37, 54]. HF symptoms constitute a predominant manifestation of HCM in women, who are usually referred to HCM centers at an older age, with higher LVOTO gradients and worse cardiopulmonary exercise testing (CPET) measures [54, 55].

Symptoms of HF frequently fluctuate (“good and bad days”) and are greatly dependent on LV preload [1, 35]. Acute HF is observed seldom and can be precipitated by arrhythmia (atrial fibrillation) or worsening of mitral regurgitation [26]. Discontinuation of negative inotropes (CCB, disopyramide and CMI) is of paramount importance. Patients with LVEF < 50% and non-obstructive HCM should be treated with guideline-directed medical therapy (GDMT) for HF_rEF (β -blockers, ACE-I, ARB, ARNI, MRA, SGLT2i) and diuretics to relieve congestion [56]. There is a scarcity of data supporting cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with HCM [57]. However, those with LBBB and LVEF < 50% should be considered for CRT [35, 58].

Progression to the end-stage HF is observed in 3.5–17% of patients with HCM, predominantly as a result of LVH and LVOTO [26]. The risk of developing advanced HF is 3.2% per year among those with obstructive and 1.6% per year among those with non-obstructive HCM [35]. Peak myocardial oxygen consumption assessed by CPET is one of the objective measures reflecting a patient's functional capacity and determining candidacy for advanced HF therapies. Its reduced value (< 14 ml/kg/min or < 50% predicted for age) correlates with the NYHA functional class in most, but not all, symptomatic patients with HCM. As demonstrated in a single-center study, up to 16% of patients with HCM requiring advanced HF therapies have pVO₂ above that cutoff [20]. That showcases a significant mismatch between pVO₂ and the actual level of functional limitations in patients with HCM. Therefore, this variable alone should not be used as an argument for excluding them from being considered for advanced HF therapies [59].

LVAD

The advent of left ventricular assist devices (LVADs) has substantially changed the treatment landscape for patients with advanced HF refractory to GDMT. The use of LVADs allowed not only to improve the quality of life but more importantly increased survival of patients with ischemic and dilated non-ischemic cardiomyopathy (ICM and NICM, respectively) [60, 61]. For patients with HCM the implementation of LVAD therapy has been more challenging, primarily due to anatomical differences compared to those with dilated cardiomyopathy. Patients with HCM usually have

non-dilated LV cavities with thick fibrotic walls which can make LVAD implantation surgically challenging and post-operatively puts patients at risk of ongoing impaired diastolic filling, inflow cannula obstruction, and suction events [62, 63]. The combination of the latter two can propagate ventricular arrhythmias, lead to low pump flows and cannula thrombosis [62]. In patients with HCM and dilated end-stage phenotype, extensive ventricular remodeling with replacement fibrosis is observed. That results in increased ventricular stiffness and might contribute to continued diastolic dysfunction after LVAD implantation [63].

Individuals with HCM and end-stage HF have been usually excluded from LVAD clinical trials. As a result, the post-LVAD outcomes in this population are not well defined. Both the 2016 International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines and the 2024 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines on the diagnosis and management of HCM recommend heart transplantation and only selective use of LVADs for patients with HCM who develop HF refractory to medical therapy [1, 64]. However, a handful of single-center observational studies demonstrated that carefully selected patients with HCM have comparable outcomes to the NICM LVAD-supported group at 1- and 3-years (Table 1) [65, 66, 67]. Notably, all patients with HCM included in those studies had dilated end-stage phenotype with severely reduced LV systolic function and only moderate septal hypertrophy [62, 66, 68, 69]. Higher preoperative left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD > 46 mm) was an important determinant of better post-LVAD mortality and morbidity [66, 70]. However, one study showcased that in patients with pre-operative LVEDD of 70 mm axial configuration LVAD was associated with a higher risk of device thrombosis compared to centrifugal configuration (HR 1.61, 95%CI 1.17–2.22, $p < 0.01$). This risk continued to rise as the LVEDD increased suggesting a U-shaped phenomenon with extreme LVEDD values being associated with inferior post-LVAD outcomes [69]. Additionally, right ventricular failure is of concern in this cohort. Its incidence post-LVAD implantation is observed in 12.5% to 50% of patients and is significantly higher than in ICM/NICM cohorts [62, 66, 67]. This can be attributed to a long-standing pulmonary hypertension and RV myocardial dysfunction beyond the obvious LV findings.

The largest to-date analysis of patients with HCM ($n = 94$) who underwent continuous-flow LVAD implantation (2008 and 2014) was performed using the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) (Table 1). HCM patients were younger which was consistent with previous single-center studies, and less frequently INTERMACS 1–3 compared to the NICM group. Although left ventricles of patients with HCM were dilated by standard criteria, they were smaller compared to those with

NICM. Patients with LVEF < 40% constituted 95% of studied patients with HCM. These patients showcased LV cavity dilation and wall thinning consistent with dilated end-stage HCM phenotype that resembles NICM. The rate of patients with HCM with moderately or severely reduced RV function based on TTE findings was comparable to the NICM group. Survival rate at 1 year was similar between patients with HCM and NICM: 81.4% (50.2% alive on LVAD, 31.5% were transplanted) vs 81.7%. The rate of adverse events (arrhythmias, pump malfunction, hemolysis, CVA, renal dysfunction) was similar between the HCM and NICM groups. There was a clear effect of higher mortality in patients with smaller LV cavity (for pre-implantation LVEDD greater or smaller than 50 mm: 35% vs 88%, $p < 0.01$) [62].

In conclusion, in the current clinical practice, LVAD implantation can be considered for highly selected patients with HCM with LV cavity dilation and LV systolic dysfunction consistent with the dilated end-stage phenotype, and who have exhausted all other alternative therapeutic options.

Heart transplantation

Heart transplantation (HT) is the gold-standard treatment for end-stage HF in patients with HCM. In the early 1990s, few patients with non-obstructive HCM and HF refractory to medical therapy were referred for HT [64]. Since then the number of HTs performed in patients with HCM has been growing exponentially. Given that HCM is still a relatively rare disease, patients with HCM constitute about 2–3% of all HTs performed, and those with HFpEF comprise about one-half of all patients with HCM listed for HT [35, 71].

Reports on post-HT outcomes of patients with HCM are summarized in Table 2. Several single-center studies along with a national registry-based report demonstrated that patients with HCM undergoing HT compared to their non-HCM counterparts were younger (41–48 vs. 55–57 years) and had fewer comorbidities (diabetes, peripheral vascular disease, hypertension, hyperlipidemia, chronic kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease). A national registry-based study demonstrated that functional status at listing was better among patients with HCM compared to the ICM and NICM cohorts (62.1% vs 53.4% vs 52.3%, respectively, $p < 0.01$) [19, 72–77].

In 2015, a two-center small sample ($n = 14$) study reported higher 1-year post-HT mortality due to RV failure attributed to the presence of pulmonary hypertension [19]. Subsequent single-center publications demonstrated favorable 1-, 5-, and 10-year post-HT survival among recipients with HCM despite more challenging immediate post-HT course [19, 74, 77, 78]. Their survival was superior to that observed in recipients with ischemic cardiomyopathy and comparable to recipients with dilated non-ischemic cardiomyopathy [77]. The analysis of the United Network for

Table 1 Characteristics and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent left ventricular assist device implantation

Characteristic	Topilsky et al. [60]	Grupper et al. [61]	Patel et al. [56]	Yagi et al. [59]
Year	2011	2015	2017	2021
Study type and center(s)	Single-center retrospective Mayo Clinic, MN, USA	Single-center retrospective Mayo Clinic, MN, USA	Multi-center retrospective INTERMACS Registry (North America)	Single-center retrospective National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan
Implantation period	2007–2010	2008–2013	2008–2014	2011–2020
No. of patients	8 ^a	28 ^b	94	24
Age (years), mean \pm SD or median [IQR]	63 [44.5, 68]	57 \pm 13	51.8 \pm 14.0	48.3 \pm 8.9
Females, n (%)	2 (25)	8 (29)	15 (16)	8 (33.3)
Creatinine (mg/dl), mean \pm SD or median [IQR]	1.4 [0.97, 2.0]	1.4 \pm 0.6	NR	1.1 [0.84, 1.30]
INTERMACS profile, n (%)				
1	NR	7 (25)	10 (10.6)	5 (20.8)
2	NR	19 (68)	32 (34)	2 (8.3)
3	NR	2 (7)	17 (18.1)	12 (50)
Ejection fraction (%), mean \pm SD or median [IQR]	21 [20, 36]	27 \pm 16	NR	20 [17, 26]
LVEDD (mm), mean \pm SD	52.5 \pm 6	53.7 \pm 11.3	61 \pm 10	62.6 \pm 11.2
RVSWI (mm Hg/ml/m ²), mean \pm SD	3.9 \pm 3.0	0.45 \pm 0.35	NR	NR
Mean PA pressure (mm Hg), mean \pm SD or median [IQR]	33.3 \pm 9.8	33 \pm 8	NR	28 [21, 35]
Mean RA pressure (mm Hg), mean \pm SD or median [IQR]	17.5 [12, 20]	16 \pm 6	NR	6 [3, 11]
Cardiac index (l/min/m ²), mean \pm SD or median [IQR]	1.6 \pm 0.3	1.7 \pm 0.4	NR	1.9 [1.45, 2.3]
Septal thickness (mm), median [IQR]	16 [12, 19]	NR	NR	8 [6, 9]
Severe RV dysfunction, n (%)	5 (62)	10 (35.5)	6 (10.9)	NR
Pulmonary vascular resist- ance (Woods units), mean \pm SD or median [IQR]	3.1 [1.1, 5.2]	5.8 \pm 3.9	NR	2.21 [1.62, 4.05]
Severe MR (%), n (%)	1 (12)	NR	14 (16.1)	NR
Severe TR (%), n (%)	3 (37)	9 (32)	9 (10.3)	NR
Destination therapy (%), n (%)	2 (25)	11 (39)	23 (24.5)	NR
Bridge to transplant (%), n (%)	6 (75)	17 (61)	32 (34.0)	NR
Operative or short-term mortality, n (%)	1 (12)	4 (14)	17 (18.3)	NR
Right ventricular failure, n (%)	4 (50)	11 (39)	NR	3 (12.5)
Need for RVAD, n (%)	1 (12)	1 (3.5)	NR	NR
Infection, n (%)	7 (88)	NR	5 (5.4)	7 (28.8)
Bleeding, n (%)	3 (37)	7 (25)	8 (8.5)	NR
Acute renal failure, n (%)	3 (37)	7 (25)	9 (0.9)	NR

Table 1 (continued)

Characteristic	Topilsky et al. [60]	Grupper et al. [61]	Patel et al. [56]	Yagi et al. [59]
Thromboembolic events, n (%)	1 (12)	2 (7)	NR	NR
Stroke, n (%)	1 (12)	NR	9 (0.9)	9 (39.2)
Arrhythmia, n (%)	2 (25)	5 (18)	2 (1.9)	10 (40.6)

Abbreviations: INTERMACS Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, LVEDD Left ventricular end-diastolic dimension, RVSWI Right ventricular stroke work index, PA Pulmonary artery, RA Right atrial, RV Right ventricle, MR Mitral regurgitation, TR Tricuspid regurgitation, RVAD Right ventricular assist device, NR Not recorded

^a4 patients with restrictive cardiomyopathy included

^b20 patients with restrictive cardiomyopathy included

Table 2 Post-transplant outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Author, Year [Ref], Study type	Transplant period and center(s)	No. of patients	Post-HT survival
Biagini et al., 2008 [71] Single-center retrospective cohort study	1987 – 2005 University of Bologna and S.Orsola-Malpighi Hospital, Italy		<i>N</i> = 18 1 year: 100% 5 years: 94% 7 years: 94%
Maron et al., 2010 [72] Multi-center retrospective cohort study	1990 – 2004 UNOS registry, USA		<i>N</i> = 303 1 year: 85% 5 years: 75% 10 years: 61%
Kato et al., 2012 [69] Single-center retrospective cohort study	1999 – 2010 Columbia University Medical Center, NY, USA		<i>N</i> = 41 1 year: 90.1%, 5 years: 83.9%
Lee et al., 2014 [70] Single-center retrospective cohort study	1996 – 2004 University of California Los Angeles Medical Center, CA, USA		<i>N</i> = 11 1 year: 91% 4.5 years: 64%
Pasqualucci et al., 2015 [17] Two-center retrospective cohort study	1980 -2012 Careggi University Hospital and Brotzu Hospital, Cagliari, Italy		<i>N</i> = 14 1 year: 86% 10 years: 79%
Rowin et al., 2018 [73] Single-center retrospective cohort study	2002 – 2016 Tufts Medical Center, MA, USA		<i>N</i> = 26 1 year: 92% 5 years: 92%
Zuñiga Cisneros et al., 2018 [66] Multi-center retrospective cohort study	1999 – 2016 SRTR registry USA		<i>N</i> = 661 1 year: 91.6% 5 years: 82.5%
Rowin et al., 2020 [18] Single-center retrospective cohort study	2004 – 2017 Tufts Medical Center, MA, USA	<i>N</i> = 31 (HFref only)	5.8 years: 94%
Mazur et al., 2024 [68] Single-center retrospective cohort study	1984 – 2019 Hershey Medical Center, PA, USA		<i>N</i> = 24 1 year: 92% 5 years: 79% 10 years: 67%

Abbreviations: HT Heart transplantation, UNOS United Network for Organ Sharing, SRTR Scientific Registry of Transplant Recipients

Organ Sharing (UNOS) registry data demonstrated that the 1-, 5-, and 10-year survival among recipients with HCM was 85%, 75%, and 61%, respectively, and confirmed a trend of a better survival when compared to non-HCM recipients. (82%, 80%, and 49%, $p=0.05$) [77]. Notably, 5-year survival reported by most individual HCM centers was > 90% [75]. More contemporary Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)-based analysis demonstrated that survival in patients with HCM compared to the ICM cohort was significantly higher at 1 year (91.6% versus 87.5%; $p=0.03$) with even more pronounced difference between those two groups at 5 years (82.5% versus 75.3%; $p=0.01$). Survival

of the NICM group was comparable [72]. None of the aforementioned studies demonstrated that the diagnosis of HCM was an independent predictor of post-HT mortality.

Even though post-HT outcomes in recipients with HCM are favorable, their waitlist mortality remains high [19]. Patients with HCM often do not benefit from inotropes as they can trigger ventricular arrhythmias. Those with small LV cavity and impaired filling are usually not eligible for durable mechanical circulatory support (MCS) as a bridge to transplantation which often results in organ allocation systems precluding them from being prioritized for HT [26]. To address these concerns, in 2018 a new 6-tiered organ

allocation system was introduced in the US. Aside from prioritizing patients with temporary rather than durable MCS, it created an additional “exception” pathway for those whose pathophysiology, like in patients with HCM, does not fall into a typical realm of HF_{rEF}. That resulted in higher transplant rates among patients with HCM without compromising their 1- and 3-year post-HT mortality. Nonetheless, waitlist mortality remained unchanged [79–81].

Conclusions

HCM is a heterogeneous condition with variable penetrance and non-uniform course. Contemporary therapies, particularly ICD, have significantly reduced sudden cardiac death-related mortality in this cohort. Recent clinical trials led to FDA approval of mavacamten (a cardiac myosin inhibitor), offering symptom relief and potentially delaying/avoiding invasive septal reduction therapies for some patients with HCM and left ventricular outflow obstruction LVOTO. Up to 17% of patients with HCM develop end-stage HF. Assessment of those patients needs to be based on a collection of variables (hemodynamics, CPET, and imaging) rather than a single data point. Although LVADs are not the optimal therapy for most individuals with HCM, they can be considered for highly selected patients with dilated end-stage phenotype if all possible alternative options have been exhausted. Heart transplantation remains the gold standard for patients with HCM and end-stage HF. The number of HTs performed in this cohort has been rising as the post-HT outcomes continue to be favorable. Nonetheless, designing an organ allocation system that would successfully reduce their waitlist mortality remains a challenge.

Author Contributions M.M. wrote the main manuscript and prepared the figures. M.M., E.P., W.B. reviewed the manuscript.

Funding The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Data Availability No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Competing Interests The authors declare no competing interests.

Human and Animal Rights and Informed Consent No animal or human subjects by the authors were used in this study.

References

- Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. Writing Committee Members. 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. *Am Coll Cardiol*. 2024;83(23):2324–405.
- Karim S, Chahal CAA, Sherif AA, Khanji MY, Scott CG, Chamberlain AM, et al. Re-evaluating the Incidence and Prevalence of Clinical Hypertrophic Cardiomyopathy: An Epidemiological Study of Olmsted County. *Minnesota Mayo Clinic Proceedings*. 2024;99(3):362–74.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249–54.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785–9.
- Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1590–5.
- Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of genetic testing in inherited cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1153–60.
- Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17:880–8.
- Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871–86.
- Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh Far R, Olivetto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol*. 2016;117:1651–4.
- Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique. *Arch Pathol*. 1868;3:456–7.
- Liouville H. Rétrécissement cardiaque sous aortique. *Gazette Med Paris*. 1869;24:161–3.
- Hallopeau M. Rétrécissement ventriculo-aortique *Gazette Med Paris*. 1869;24:683–4.
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1–8.
- Braunwald E, Lambrew E, Rockoff D, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30(Suppl IV):1–217.
- Hutt E, Nissen SE, Desai MY. Unmet needs in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Future Cardiol*. 2021;17:1261–7.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1:98–105.
- Villemain O, Correia M, Mousseaux E, Baranger J, Zarka S, Podetti I, et al. Myocardial stiffness evaluation using noninvasive shear wave imaging in healthy and hypertrophic cardiomyopathic adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:1135–45.
- Soullier C, Obert P, Doucende G, Nottin S, Cade S, Perez-Martin A, et al. Exercise response in hypertrophic cardiomyopathy: blunted left ventricular deformational and twisting reserve with altered systolic-diastolic coupling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:324–32.

19. Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, Arretini A, Chiriaci C, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1014–21.
20. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3033–43.
21. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, Dearani JA, Hodge DO, Wiste HJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:234–41.
22. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006;114:2232–9.
23. Wilke I, Witzel K, Munch J, Pecha S, Blankenberg S, Reichenspurner H, et al. High incidence of de novo and subclinical atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and cardiac rhythm management device. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2016;27:779–84.
24. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: findings from the international T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e003285.
25. Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by twodimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1699–708.
26. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553–76.
27. Naguch SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35:533–6.
28. Rowin EJ, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:1374–86.
29. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348:295–303.
30. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:83–99.
31. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86:709–14.
32. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:365–73.
33. Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:655–68.
34. Maron BJ, Nishimura RA, Maron MS. Shared decision-making in HCM. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:125–6.
35. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF.* 2018;6:353–63.
36. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: II, effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation.* 1979;60(6):1208–13.
37. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1251–8.
38. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J.* 1986;27:701–15.
39. Hutt E, Desai MY. Medical Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2024;212:S33–41.
40. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. Heart disease: a small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science.* 2016;351(6273):617–21.
41. Rader F, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, Abraham TP, et al. Long-term safety of mavacamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results of the Mavalong term extension (LTE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:532–532.
42. Zampieri M, Berteotti M, Ferrantini C, Tasseti L, Gabriele M, Tomberli B, et al. Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Perspectives. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18:169–79.
43. 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;44:3503–626.
44. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolksi K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(2):95–108.
45. Maron BJ, Dearani JA, Smedira NG, Schaff HV, Wang S, Rastegar H, et al. Ventricular septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy (analysis spanning 60 years of practice): AJC Expert Panel. *Am J Cardiol.* 2022;180:124–39.
46. Maron MS, Ommen SR. Exploring new and old therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: mavacamten in perspective. *Circulation.* 2021;143:1181–3.
47. Maron BJ, Maron MS, Sherrid MV, Rowin EJ. Future role of new negative inotropic agents in the era of established surgical myectomy for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2022;11: e024566.
48. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024 May 13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401424>. Online ahead of print.
49. Maron MS, Rastegar H, Dolan N, Carpino P, Koethe B, Maron BJ, Rowin EJ. Outcomes Over Follow-up ≥ 10 Years After Surgical Myectomy for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2022;163:91–7.
50. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined CoxMaze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2020;125:120–6.
51. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A 25-year follow-up. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(2):137–42.

52. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390–414.
53. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2649–3266.
54. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BC, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012041.
55. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO, et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3434–40.
56. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, 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;35:2733–79.
57. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiasi PD, Lowe MD, Frenneaux M, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:507–13.
58. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
59. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: under-recognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail*. 2014;7:967–75.
60. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, et al. HeartMate II Clinical Investigators: Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357:885–96.
61. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators: Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241–51.
62. Patel SR, Saeed O, Naftel D, Myers S, Kirklín J, Jorde UP, Goldstein DJ. Outcomes of Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathies After LVAD: An INTERMACS Analysis. *J Cardiac Fail*. 2017;23(11):859–67.
63. Levine A, Gupta CA, Gass A. Advanced heart failure management and transplantation. *Cardiol Clin*. 2019;37:105–11.
64. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1–23.
65. Yagi N, Seguchi O, Mochizuki H, Kuroda K, Nakajima S, Watanabe T, et al. Implantation of ventricular assist devices in hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction. *ESC Heart Failure*. 2021;8:5513–22.
66. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, et al. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4:266–75.
67. Grupper A, Park SJ, Pereira NL, et al. Role of ventricular assist therapy for patients with heart failure and restrictive physiology: Improving outcomes for a lethal disease. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1042–9.
68. Sridharan L, Wayda B, Truby LK, Latif F, Restaino S, Takeda K, et al. Mechanical Circulatory Support Device Utilization and Heart Transplant Waitlist Outcomes in Patients With Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e004665.
69. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the endstage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216–25.
70. Shah P, Birk S, Maltais S, Stulak J, Elmi A, Pagani FD, Cowger JA. Left ventricular assist device outcomes based on flow configuration and pre-operative left ventricular dimension: An Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support Analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:640–9.
71. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1158–69.
72. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004378.
73. Lee MS, Zimmer R, Kobashigawa J. Long-Term Outcomes of Orthotopic Heart Transplantation for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1502–2150.
74. Mazur M, Bhat G, Popjes E, Dowling R, Eisen HJ. Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience. *Clin Transplant*. 2024;38(2):e15265.
75. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(4):568–74.
76. Biagini E, Spirito P, Leone O, et al. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):387–92.
77. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):574–9.
78. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, Kiernan MS, Vest A, Costantino F, et al. Impact of advanced therapies for improving survival to heart transplant in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121:986–96.
79. Mazur M, Carmona Rubio A, Eisen HJ, Bhat G, Dowling R. Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *ASAIO J*. 2024. <https://doi.org/10.1097/MAT.00000000000002216>.
80. Loyaga-Rendon RY, Fermin D, Jani M, et al. Changes in heart transplant waitlist and posttransplant outcomes in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy with the new heart transplant allocation system. *Am J Transplant*. 2021;21:1255–62.
81. Fowler CC, Helmers MR, Smood B, et al. The modified US heart allocation system improves transplant rates and decreases status upgrade utilization for patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40:1181–90.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Zarówno badanie jedno-, jak i wielośrodkowe (odpowiednio publikacja nr 1 i 2) wykazały, że biorcy przeszczepu serca z historią kardiomiopatii przerostowej w porównaniu z pacjentami z kardiomiopatią niedokrwienną i rozstrzeniową, byli młodsi i rzadziej obciążeni chorobami współistniejącymi takimi jak cukrzyca czy choroba tętnic obwodowych.

Analiza profilu hemodynamicznego bezpośrednio przed przeszczepieniem serca w badaniu jednośrodkowym wykazała znacząco wyższe średnie ciśnienie tętnicy płucnej u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Natomiast w badaniu wielośrodkowym, mimo statystycznie istotnych różnic w tym zakresie, nie miały one istotnego znaczenia klinicznego. Co ważniejsze, w obu badaniach płucny opór naczyniowy był porównywalny we wszystkich trzech grupach, co jeszcze bardziej ujednoliciło ich profil hemodynamiczny. Ponadto, oba badania wykazały, że w okresie przedoperacyjnym pacjenci z kardiomiopatią przerostową byli rzadziej niż ci z kardiomiopatią niedokrwienną i rozstrzeniową pomostowani urządzeniem wspomagającym lewą komorę serca.

Zarówno badanie jedno-, jak i wielośrodkowe wykazały, że bezpośrednio po przeszczepieniu serca pacjenci z kardiomiopatią przerostową częściej aniżeli ci z kardiomiopatią niedokrwienną czy rozstrzeniową wymagali tymczasowego leczenia nerkozastępczego. Dodatkowo, badanie jednośrodkowe wykazało, że pacjenci ci częściej wymagali również przedłużonego (trwającego ponad 7 dni) wsparcia lekami inotropowymi oraz krótkoterminowego mechanicznego wspomagania krążenia.

Mimo trudniejszego bezpośredniego okresu pooperacyjnego, krótko- i długoterminowa przeżywalność po przeszczepieniu serca u pacjentów z historią kardiomiopatii przerostowej była korzystna. Badanie wielośrodkowe wykazało, że krótkoterminowa przeżywalność (30 dni) po przeszczepieniu serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową była porównywalna do tej obserwowanej u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną i rozstrzeniową. W tym samym

badaniu stwierdzono również porównywalną przeżywalność średnio- (1 rok) i długoterminową (5 lat) wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową i rozstrzeniową. Ten trend został potwierdzony w badaniu jednośrodkowym i dodatkowo rozszerzony do 10 lat po przeszczepieniu serca. Ponadto, wyniki wielośrodkowego badania wykazały, że 1- i 5-letnia przeżywalność pacjentów z kardiomiopatią przerostową jest lepsza niż u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną. Badanie jednośrodkowe wykazało identyczny trend w perspektywie 10-letniej.

Rezultaty te podkreślają, że mimo początkowych wyzwań w okresie pooperacyjnym pacjenci z HCM mogą osiągnąć bardzo dobre wyniki po przeszczepieniu serca. Lepsze zrozumienie ich specyficznych potrzeb i wyzwań może prowadzić do poprawy strategii terapeutycznych i optymalizacji wyników leczenia.

2. W ciągu dwóch dekad liczba biorców przeszczepów serca z historią kardiomiopatii przerostowej znacząco wzrosła na całym świecie. Wśród tej grupy biorców, współczesna era przyniosła wyższy odsetek pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem w momencie przeszczepienia serca, co wskazuje na znaczną poprawę jakości wczesnego leczenia tych pacjentów, zanim rozwiną zaawansowaną niewydolność serca. Jednocześnie, pacjenci z kardiomiopatią przerostową w tej erze częściej niż we wcześniejszej mieli nadwagę ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$), cukrzycę oraz udar w wywiadzie, przy czym udar występował głównie u pacjentów wspomaganych urządzeniem wspomagającym pracę lewej komory serca. We współczesnej erze powszechnego stosowania mechanicznego wspomaganie krążenia, w porównaniu z wcześniejszą dekadą, pacjenci z kardiomiopatią przerostową w chwili gdy odpowiedni dawca organu został zidentyfikowany byli częściej wspierani kontrapulsacją wewnątrzaoortalną (ang. *intra-aortic balloon pump, IABP*) lub urządzeniem wspomagającym pracę lewej komory serca. Mimo iż w tej samej erze, w porównaniu z poprzednią dekadą, wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową w chwili przeszczepienia obserwowano trend częstszej hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej, większy odsetek wykazywał dobry stan czynnościowy. Sugeruje to, że pacjenci z kardiomiopatią

przerostową są obecnie lepiej diagnozowani i wcześniej kierowani do ośrodków oferujących zaawansowane terapie leczenia niewydolności serca, zanim ich stan czynnościowy pogorszy się w wyniku zaawansowanej niewydolności serca.

Co ważniejsze, ich krótko- i długoterminowa przeżywalność po przeszczepieniu serca na przestrzeni dwóch dekad pozostała niezmiennie korzystna.

Te obserwacje podkreślają znaczenie wczesnej diagnozy i odpowiedniego kierowania pacjentów z kardiomiopatią przerostową do specjalistycznych ośrodków, co przekłada się na lepsze przygotowanie do przeszczepienia i dobre wyniki pooperacyjne.

3. Od momentu wdrożenia w Stanach Zjednoczonych nowego systemu alokacji serca, który miał na celu optymalizację statusu na liście oczekujących pacjentów, którzy nie wpisują się w typowe kryteria niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, zaobserwowano wzrost odsetka przeszczepów serca wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową oczekujących na liście. Jednak śmiertelność podczas oczekiwania na przeszczepienie serca wśród tej grupy badanych pozostała niezmienną. Wraz z wprowadzeniem nowego systemu alokacji, który jednocześnie priorytetowo traktuje pacjentów wspieranych krótkoterminowym mechanicznym wspomaganie krążenia, wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową, mimo niezmiennego profilu hemodynamicznego, zaobserwowano częstsze stosowanie kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej. Mimo to, w porównaniu z poprzednim systemem alokacji serca, ich 1-, 2- i 3-letnia przeżywalność po przeszczepieniu serca nie uległa zmianie. Nasza analiza sugeruje, że wzrost częstości stosowania kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej u tej grupy pacjentów nie jest wynikiem pogorszenia ich stanu klinicznego, lecz zmianą strategii leczenia przez ośrodki transplantacyjne w celu maksymalizacji szans na przeszczepienie. W związku z tym konieczne są dalsze modyfikacje systemu alokacji serca, aby zredukować śmiertelność wśród pacjentów z kardiomiopatią przerostową oczekujących na przeszczep.

4. W czwartej pracy dokonano przeglądu literatury dotyczącej wyzwań klinicznych oraz aktualnych

metod leczenia objawowych pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Szczególną uwagę poświęcono mawakamtenowi, który jest przedstawicielem nowej grupy leków – inhibitorów miozyny sercowej. Obecnie zaleca się go jako lek uzupełniający lub alternatywę dla beta-blokerów i blokerów kanału wapniowego. Dzięki skutecznemu obniżaniu gradientu w drodze odpływu lewej komory, mawakamten może w przyszłości stać się alternatywą dla inwazyjnych zabiegów redukujących przegrodę międzykomorową.

Dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową i zaawansowaną niewydolnością serca, przeszczepienie serca nadal pozostaje złotym standardem leczenia. Jednakże, jak pokazują, głównie jednośrodkowe, badania, dla wysoko wyselekcjonowanych pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową i poszerzoną lewą komorą (końcoworozkurczowy wymiar lewej komory >46-50 mm), urządzenie wspomagające pracę lewej komory serca stanowi realną alternatywę z długoterminowymi wynikami porównywalnymi do pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, którzy przeszli implantację. Interesującym spostrzeżeniem jest to, że pacjenci z kardiomiopatią przerostową i końcoworozkurczowym wymiarem lewej komory >70 mm częściej doświadczają zakrzepicy w urządzeniu wspomagającym pracę lewej komory serca. Sugeruje to, że zarówno zbyt mała, jak i zbyt poszerzona lewa komora serca u pacjentów z kardiomiopatią przerostową, są związane z niekorzystnymi wynikami leczenia po implantacji urządzenia wspomagającego pracę lewej komory serca.

9. PIŚMIENICTWO

1. Karim S, Chahal CAA, Sherif AA, Khanji MY, Scott CG, Chamberlain AM, et al. Re-evaluating the Incidence and Prevalence of Clinical Hypertrophic Cardiomyopathy: An Epidemiological Study of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*. 2024;99(3):362-374.
2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249–54.
3. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;92:785-9.
4. Maron BJ, Mathenge R, Casey SA, Poliac LC, Longe TF. Clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy identified de novo in rural communities. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1590-5.
5. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, FarzanehFar R, Olivotto I. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *Am J Cardiol*. 2016;117:1651–1654.
6. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res*. 2017;121:749-770.
7. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17:880-888.
8. Ingles J, Sarina T, Yeates L, Hunt L, Macciocca I, McCormack L, et al. Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med*. 2013;15:972-977.
9. Bonaventura J, Rowin EJ, Chan RH, Chin MT, Puchnerova V, Polakova E, et al. Relationship between genotype status and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2024 May 17:e033565.
10. Ariga R, Tunnicliffe EM, Manohar SG, Mahmood M, Raman B, Piechnik SK, et al. Identification

- of myocardial disarray in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2493-2502
11. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(23):2324-2405.
 12. 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;44:3503–3626.
 13. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35:533-6.
 14. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation* 2018;138:1387-98.
 15. Zhang Y, Zhu Y, Zhang M, Liu J, Wu G, Wang J, et al. Implications of structural right ventricular involvement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2023;9(1):34-41.
 16. Cabello-Ganem A, Garcia-Cardenas M, Melendez-Ramirez G, Meave-González A, Saenz-Ancira S, Molina-Castillo S, et al. Right ventricular apical hypertrophic cardiomyopathy in association with infundibular, valvular, and supra-ventricular pulmonary stenosis. *JACC Case Rep.* 2023;18:101920.

17. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by twodimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699-708.
18. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:553-576.
19. Rowin EJ, Maron BJ, Olivotto I., Maron M.S. Role of exercise testing in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1374-1386.
20. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:83-99.
21. Wigle ED. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
22. Nakano M, Kondo Y, Nakano M, Kajiyama T, Ito R, Kitagawa M, et al. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in Japanese patients with an implantable cardioverter defibrillator - focus on apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2022;43(S2):544.
23. Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, Hitomi N, Furuno T, Maron BJ. Comparison of prevalence of apical hypertrophic cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol.* 2003;92(10):1183-6.
24. Hutt E, Desai MY. Medical Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2024;212:33-41.
25. Hubner PJ, Ziady GM, Lane GK, Hardarson T, Scales B, Oakley CM, Goodwin JF. Trial of propranolol and practolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1973;35:1116–1123.
26. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized

trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2505–2517.

27. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Pedersen ALD, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Metoprolol improves left ventricular longitudinal strain at rest and during exercise in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2023;36:196–204.

28. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy: II, effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979;60(6):1208-1213.

29. Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;27:701–715.

30. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1251-1258.

31. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, 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):759-769.

32. Cresci S, Bach RG, Saberi S, Owens AT, Spertus JA, Hegde SM, et al. Effect of mavacamten in women compared with men with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Insights from EXPLORER-HCM. *Circulation*. 2024;149(7):498-509.

33. Wang A, Spertus JA, Wojdyla DM, Abraham TP, Nilles EK, Owens AT, et al. Mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with or without hypertension: Post-hoc analysis of the EXPLORER-HCM trial. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):567-579.

34. Rader F, Oręziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, et al. Mavacamten

- treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Interim results from the MAVA-LTE study, EXPLORER-LTE cohort. *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):164-177.
35. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA, Spirito P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:365–373.
36. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Paradigm of Sudden Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research.* 2019;125:370–378.
37. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032.
38. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, Evanovich LL, Hung J, Joglar JA, Kantor P, Kimmelstiel C, Kittleson M, Link MS, Maron MS, Martinez MW, Miyake CY, Schaff HV, Semsarian C, Sorajja P. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e558-e631.
39. Mahony C, Jichi F, Ommen SR, et al. International external validation study of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines on Sudden Cardiac Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy (EVIDENCE-HCM). *Circulation.* 2018;137:1015–1023.
40. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: 20 years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2021;18:1012–1023.
41. Rowin EJ, Burrows A, Madias C, Estes NAM, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Long-term

outcome in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy after primary prevention defibrillator implants. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13:e008123.

42. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298(4):405-12.

43. Maron MS, Steiger N, Burrows A, et al. Evidence that subcutaneous implantable cardioverterdefibrillators are effective and reliable in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP.* 2020;6:1019–1021.

44. Lambiase PD, Gold MR, Hood M, Boersma L, Theuns DAMJ, Burke MC, Weiss R, Russo AM, Kääh S, Knight BP. Evaluation of subcutaneous ICD early performance in hypertrophic cardiomyopathy from the pooled EFFORTLESS and IDE cohorts. *Heart Rhythm.* 2016;13:1066–1074.

45. Maron MS, Rastegar H, Dolan N, Carpino P, Koethe B, Maron BJ, Rowin EJ. Outcomes over follow-up ≥ 10 years after surgical myectomy for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2022;163:91-97.

46. Maigrot J-LA, Weiss AJ, Steely AM, Firth A, Moros D, Blackstone EH, Smedira NG. Efficacy and safety of a transaortic approach to midventricular and apical septal myectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2024 Apr 17;S0022-5223(24)00358-1.

47. Boll G, Rowin EJ, Maron BJ, Wang W, Rastegar H, Maron MS. Efficacy of combined Cox Maze IV and ventricular septal myectomy for treatment of atrial fibrillation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2020;125:120–126.

48. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A 25-year follow-

up. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(2):137-142.

49. Sorajja P. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of balance. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:489–494.

50. Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, et al. Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a multicenter North American registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2322–2338.

51. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3087–3094.

52. Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing status of the controversy in 2014. *Circulation*. 2014;130:1617–1624.

53. Zhou M, Ta S, Hahn RT, Hsi DH, Leon MB, Hu R, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation in patients with drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2022;7(5):529-538.

54. Khan JM, Bruce CG, Greenbaum AB, Babaliaros VC, Jaimes AE, Schenke WH, et al. Transcatheter myotomy to relieve left ventricular outflow tract obstruction: The septal scoring along the midline endocardium procedure in animals. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(6):e011686.

55. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio AL, Kaski JP, Tavazzi L, Tendera M, Maupain C, Laroche C, Rubis P, Jurcut R, Calo L, Helio TM, Sinagra G, Zdravkovic M, Kavoliuniene A, Felix SB, Grzybowski J, Losi MA, Asselbergs FW, Garcia-Pinilla JM, Salazar-Mendiguchia J, Mizia-Stec K, Maggioni AP. The cardiomyopathy registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2018;39:1784–1793.

56. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol. Heart Fail*. 2018;6:353–363.

57. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, Patel PP, Koethe BP, Maron BJ. Impact of sex on clinical course and survival in the contemporary treatment era for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012041.
58. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO, Miller VM, Nishimura RA, Oh JK, Schaff HV, Gersh BJ, Ommen SR. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J.* 2017;38(46):3434-3440.
59. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517–2524.
60. Kuperstein R, Klempfner R, Ofek E, Maor E, Freimark D, Sternik L, Goldenberg I, Raanani E, Arad M. De novo mitral regurgitation as a cause of heart failure exacerbation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018;252:122–127.
61. Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, Bellini N, Smaniotto G, Zucchetto M, Iliceto S, Thiene G, Maron BJ. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2010;31:2111–2123.
62. Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail* 2012;5:535–546.
63. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogensen J, Elliott PM, McKenna WJ. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920–925.
64. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114:216–225.
65. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF.* 2018;6:353–363.

66. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1494–8.
67. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015;8:1022–31.
68. Masri A, Pierson LM, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. *Am Heart J* 2015;169:684–92.
69. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, et al. Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: under-recognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail* 2014;7:967–75.
70. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435–1443.
71. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, et al; INTrEPID Investigators: Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: Results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:741–747.
72. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O: Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy awaiting heart transplantation. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004378.
73. Patel SR, Saeed O, Naftel D, Myers S, Kirklin J, Jorde UP, Goldstein DJ. Outcomes of Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathies After LVAD: An INTERMACS Analysis. *J Cardiac Fail*. 2017;23(11):859–867.
74. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils:

The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.

75. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO III, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1993;72(5):434-440.

76. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusef RD, Stehlik J. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1158–1169.

77. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol HF* 2018;6:353–363.

10. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Publikacja nr 1



PennState

Human Subjects Protection Office
90 Hage Drive, Mail Code A115, P.O. Box 855
Hershey, PA 17033
(Physical Office Location: Academic Support Building Room 1140)
Phone: 717-531-5687; Fax number: 717-531-3907
Email: hs-lype@psu.edu

Title of the Study:

Cardiac transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: single-center experience

Principal Investigator:

Matylda Mazur, MD
Penn State Heart and Vascular Institute
500 University Drive | PO Box 850 | MC H047 Hershey, PA 17033
P: 717-531-6746 (p.5373) | F: 717-531-7969
mmazur@pennstatehealth.psu.edu

IRB Approval Information:

CATS Study ID: STUDY00015173
Date of Approval: June 10, 2020
IRB Chairperson: Sara Horn
Contact Information for IRB Office:
110 Technology Center, 200 Innovation Blvd.
University Park, PA 16803
Phone: 814-865-1775
Email: orp@psu.edu

Waiver of Consent:

The Institutional Review Board (IRB) of Pennsylvania State University/Milton S. Hershey Medical Center has reviewed and approved the request to waive the requirement for obtaining informed consent from participants for the research study titled Cardiac transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: single-center experience. This waiver has been granted based on the following criteria being met in accordance with federal regulations (45 CFR 46.116):

- 1. Minimal Risk:** The research involves no more than minimal risk to the participants.
- 2. No Adverse Effect on Rights and Welfare:** The waiver will not adversely affect the rights and welfare of the participants.
- 3. Impracticability:** The research could not practicably be carried out without the waiver.
- 4. Provision of Information:** Whenever appropriate, the participants will be provided with additional pertinent information after participation.

Duration of Approval:

This waiver is valid for the duration of the study data collection, from June 10, 2020 to June 9, 2021, unless otherwise specified or revoked by the IRB.

Responsibilities of the Investigator:

The Principal Investigator is responsible for ensuring that the study is conducted in accordance with the approved protocol and in compliance with all applicable ethical guidelines and regulations. Any modifications to the study protocol must be submitted to and approved by the IRB before implementation.

Sara Horn
Director of IRB
Human Research Protection Program/Institutional Review Board
Office for Research Protections
101 Technology Center Innovation Park University Park, PA 16802
Phone Number: 814-865-3696
Email: sjh246@psu.edu

TŁUMACZENIE

Tytuł Badania:

Cardiac transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: single-center experience

Główny Badacz:

Matylda Mazur, MD

Penn State Heart and Vascular Institute

500 University Drive | PO Box 850 | MC H047 Hershey, PA 17033

Tel: 717-531-6746 (pager 5373) | Fax: 717-531-7969

mmazur@pennstatehealth.psu.edu

Informacje o Zatwierdzeniu przez IRB:

Numer badania CATS: STUDY00015173

Data zatwierdzenia: 10 czerwca 2020

Przewodnicząca IRB: Sara Horn

Dane kontaktowe biura IRB:

110 Technology Center, 200 Innovation Blvd. University Park, PA 16803

Tel: 814-865-1775

Email: orp@psu.edu

Zniesienie Wymogu Uzyskania Zgody Pacjenta:

Komisja Bioetyczna przy Pennsylvania State University/ Milton S. Hershey Medical Center przeanalizowała i zatwierdziła wniosek o zniesienie wymogu uzyskania świadomej zgody pacjenta od uczestników badania pt. „Cardiac transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: single-center experience.” na podstawie następujących kryteriów zgodnych z przepisami federalnymi (45 CFR 46.116):

1. **Minimalne ryzyko:** Badanie nie wiąże się z większym ryzykiem dla uczestników.
2. **Brak negatywnego wpływu na prawa i dobro uczestników:** Zniesienie nie wpłynie negatywnie na prawa i dobro uczestników.
3. **Niepraktyczność:** Badanie nie mogłoby być przeprowadzone bez zniesienia wymogu zgody.
4. **Dostarczenie informacji:** Uczestnikom badania zostaną dostarczone dodatkowe istotne informacje po udziale w badaniu, jeśli zajdzie taka konieczność.

Okres Obowiązania:

Powyższa zgoda obowiązuje w okresie zbierania danych na cele badania, tj. od 10 czerwca 2020

do 9 czerwca 2021, chyba że zostanie określone inaczej lub odwołane przez IRB.

Obowiązki Badacza:

Główny Badacz jest odpowiedzialny za zapewnienie, że badanie jest prowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem oraz z wszystkimi obowiązującymi wytycznymi etycznymi i przepisami. Wszelkie modyfikacje protokołu badania muszą zostać przedłożone i zatwierdzone przez IRB przed ich wdrożeniem.

Publikacja nr 2

Akceptacja Komisji Bioetycznej ani indywidualna świadoma zgoda na retrospektywne badanie obejmujące analizę zdepersonalizowanego rejestru nie była wymagana.

Publikacja nr 3

Akceptacja Komisji Bioetycznej ani indywidualna świadoma zgoda na retrospektywne badanie obejmujące analizę zdepersonalizowanego rejestru nie była wymagana.

Publikacja nr 4

Akceptacja Komisji Bioetycznej ani indywidualna świadoma zgoda na badanie przeglądowe nie była wymagana

11. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Publikacja nr 1



February 5, 2024

Geetha Bhat, MD, PhD, FACC, FAST, FHFS
Program Director, Cardiac Transplantation
Heart Failure, Mechanical Circulator Support
Professor of Medicine, University of Cincinnati
The Christ Hospital
2123 Auburn Ave
Cincinnati OH, 45219
USA
email: Geetha.bhat@thechristhospital.com

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Long-term Post-Transplantation Outcomes in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Single-Center 35-Year Experience

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 75% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Data collection
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Regards,

A handwritten signature in black ink that reads "Geetha Bhat".

Geetha Bhat, MD, PhD, FACC, FAST, FHFS

2139 Auburn Ave. | Cincinnati, OH 45219
TheChristHospital.com

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 75% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Zgromadzenie danych
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.

February 6, 2024

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Long-term Post-Transplantation Outcomes in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Single-Center 35-Year Experience

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Study concept and design
- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 10%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 75% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Data collection
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.



Eric Popjes, MD
Assistant Professor of Medicine
Advanced Heart Failure and Transplant Program
Heart and Vascular Institute
Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center
500 University Drive
Hershey, PA 17033
USA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 75% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Zgromadzenie danych
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.

February 20, 2024

Robert Dowling, MD, PhD
Full Professor of Surgery
Advanced Heart Failure and Transplant Program
Heart and Vascular Institute
The Christ Hospital
2123 Auburn Ave
Cincinnati OH, 45219
USA
email: Robert.dowling@thechristhospital.com

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Long-term Post-Transplantation Outcomes in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Single-Center 35-Year Experience

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

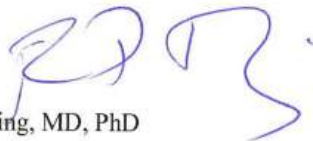
I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 75% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Data collection
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Regards,

Robert Dowling, MD, PhD



2139 Auburn Ave. | Cincinnati, OH 45219
TheChristHospital.com

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 75% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Zgromadzenie danych
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.

February 5, 2024

Howard J. Eisen, MD, FACC, FAHA, FHFA, FAST
Full Professor of Medicine
Advanced Heart Failure and Transplant Program
Division of Cardiology
Thomas Jefferson University Hospital
111 S 11th Street
Philadelphia, PA 19107
USA
email: Howard.Eisen@jefferson.edu

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Long-term Post-Transplantation Outcomes in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Single-Center 35-Year Experience

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 75% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Data collection
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely


Howard J. Eisen, MD
Professor of Medicine
Thomas Jefferson University

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Long-term post-transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Single-center 35-year experience”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 75% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Zgromadzenie danych
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.



October 21, 2024

Robert Dowling, MD, PhD (hon)
Full Professor of Surgery
Surgical Director, Cardiac Transplantation
Director, Research in MCS and Cardiac Replacement
Heart and Vascular Institute
The Christ Hospital
2123 Auburn Ave
Cincinnati OH, 45219
USA
email: robert.dowling@thechristhospital.com

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "RD", written over a light blue horizontal line.

Robert Dowling, MD, PhD

2139 Auburn Ave. | Cincinnati, OH 45219
TheChristHospital.com

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.

October 21, 2024

Geetha Bhat, MD, PhD, FACC, FAST, FHFSA
Program Director, Cardiac Transplantation
Heart Failure, Mechanical Circulatory Support
Professor of Medicine, University of Cincinnati
The Christ Hospital
2123 Auburn Ave
Cincinnati OH, 45219
USA
email: Geetha.Bhat@thechristhospital.com

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely,



Geetha Bhat, MD, PhD, FACC, FAST, FHFSA

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy zatytułowanej:

„Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.



Andres Carmona Rubio, MD
Staff Cardiologist
Section of Heart Failure and
Cardiac Transplant Medicine

October 21, 2024

Andres Carmona Rubio, MD,
Assistant Professor of Medicine
Kaufman Center for Heart Failure,
Heart, Vascular and Thoracic Institute,
Cleveland Clinic
9500 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44195, USA
email: CARMONA@ccf.org

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely,

Andres Carmona Rubio, MD
Assistant Professor of Medicine
Cleveland Clinic

The Cleveland Clinic Foundation
Robert and Suzanne Tomsich
Dept. of Cardiovascular Medicine

9500 Euclid Ave. / J3-4
Cleveland, Ohio 44195

Tel 216 445-5843
Fax 216 445-6197
Appt 216 444-6697

TŁUMACZENIE

21 października 2024

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.

October 21, 2024

Howard J. Eisen, MD, FACC, FAHA, FHFSA, FAST
Full Professor of Medicine
Advanced Heart Failure and Transplant Program
Division of Cardiology
Thomas Jefferson University Hospital
111 S 11th Street
Philadelphia, PA 19107
USA

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely



Howard J. Eisen, MD
Professor of Medicine
Thomas Jefferson University

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Heart transplantation outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy in the era of mechanical circulatory support”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.



Andres Carmona Rubio, MD
Staff Cardiologist
Section of Heart Failure and
Cardiac Transplant Medicine

April 22, 2024

Andres Carmona Rubio, MD,
Assistant Professor of Medicine
Kaufman Center for Heart Failure,
Heart, Vascular and Thoracic Institute,
Cleveland Clinic
9500 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44195, USA
email: CARMONA@ccf.org

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely,

Andres Carmona Rubio, MD
Assistant Professor of Medicine
Cleveland Clinic

The Cleveland Clinic Foundation
Robert and Suzanne Tomsich
Dept. of Cardiovascular Medicine

9500 Euclid Ave. / J3-4
Cleveland, Ohio 44195

Tel 216 445-5843
Fax 216 445-6197
Appt 216 444-6697

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.

Matyldy Mazur.

May 20, 2024

Howard J. Eisen, MD, FACC, FAHA, FHFSA, FAST
Full Professor of Medicine
Advanced Heart Failure and Transplant Program
Division of Cardiology
Thomas Jefferson University Hospital
111 S 11th Street
Philadelphia, PA 19107
USA

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely


Howard J. Eisen, MD
Professor of Medicine
Thomas Jefferson University

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.

Matyldy Mazur.

April 22, 2024

Geetha Bhat, MD, PhD, FACC, FAST, FHFSA
Program Director, Cardiac Transplantation
Heart Failure, Mechanical Circulatory Support
Professor of Medicine, University of Cincinnati
The Christ Hospital
2123 Auburn Ave
Cincinnati OH, 45219
USA
email: Geetha.Bhat@thechristhospital.com

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely,



Geetha Bhat, MD, PhD, FACC, FAST, FHFSA

2139 Auburn Ave. | Cincinnati, OH 45219
TheChristHospital.com

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy zatytułowanej:

„Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.

Matyldy Mazur.

April 22, 2024

Robert Dowling, MD, PhD (hon)
Full Professor of Surgery
Surgical Director, Cardiac Transplantation
Director, Research in MCS and Cardiac Replacement
Heart and Vascular Institute
The Christ Hospital
2123 Auburn Ave
Cincinnati OH, 45219
USA
email: robert.dowling@thechristhospital.com

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

I hereby declare that my individual contribution to the planning, execution, and analysis of the results, as well as the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 5%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 80% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Study concept and design
- Conducting a detailed statistical analysis
- Critical evaluation and interpretation of the results
- Preparation of both the initial draft and the final version of the manuscript

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.

Sincerely,



Robert Dowling, MD ,PhD

2139 Auburn Ave. | Cincinnati, OH 45219
TheChristHospital.com

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Impact of the New Heart Allocation System on the Medium-Term Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 80% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Opracowanie koncepcji i metodologii badania
- Przeprowadzenie analizy statystycznej
- Analiza i interpretacja wyników
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.

Matyldy Mazur.



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY
—
WYDZIAŁ
LEKARSKI

WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

ZAKŁAD KARDIOLOGII SPORTOWEJ I NIEINWAZYJNEJ DIAGNOSTYKI KARDIOLOGICZNEJ
WYDZIAŁ LEKARSKI
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Braksator



Warszawa 15.07.2024

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„**Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies**”

opublikowanej w czasopiśmie Current Cardiology Reports oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 85% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki).

Zawierał on:

- Przegląd literatury, interpretację oraz krytyczną ocenę wyników badań
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)
- Przygotowanie tabel oraz rycin

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Matyldy Mazur.

KIEROWNIK
Zakładu Kardiologii Sportowej i Nieinwazyjnej
Diagnostyki Kardiologicznej

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Braksator

July 17, 2024

STATEMENT

As a co-author of the research paper entitled:

Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies

I hereby declare that my individual contribution to the preparation of the work in the form of a publication, encompassed the following:

- Meticulous manuscript revision

I specify my percentage of contribution to the preparation of the publication as 10%.

I ascertain that Dr. Matylda Mazur's contribution to the preparation of the publication is determined to be 85% (in the capacity of the first and corresponding author). This encompassed:

- Literature review, critical appraisal and interpretation of the results
- Drafting manuscript (both the initial draft and the final version)
- Preparing tables and figures

Concurrently, I extend my formal consent for the utilization of the aforementioned work as an integral component of the doctoral dissertation portfolio of Dr. Matylda Mazur.



Eric Popjes, MD
Assistant Professor of Medicine
Advanced Heart Failure and Transplant Program
Heart and Vascular Institute
Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center
email: epopjes@pennstatehealth.psu.edu
500 University Drive
Hershey, PA 17033
USA

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy zatytułowanej:

„Hypertrophic Cardiomyopathy: From Medical Treatment to Advanced Heart Failure Therapies”

oświadczam, że mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie i opracowanie pracy w formie publikacji stanowi:

- Rewizja manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład lek. Matyldy Mazur oceniam na 85% (jako pierwszej oraz korespondencyjnej autorki). Zawierał on:

- Przegląd literatury, interpretację oraz krytyczną ocenę wyników badań
- Przygotowanie manuskryptu (zarówno pierwszej jak i ostatecznej wersji)
- Przygotowanie tabel oraz rycin

Jednocześnie, wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.

Matyldy Mazur.