



Specifické léčebné postupy u hypertrofické kardiomyopatie: Srdeční amyloidóza

Tomáš Paleček

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie,

1. LF UK a VFN, Praha



Amyloidóza srdce

Typ amyloidózy

Substrát

Orgánové postižení

AL amyloidóza

lehké řetězce Ig: λ , κ

**ledviny, srdce, nervový systém,
játra, měkké tkáně**

Familiární

mutovaný transthyretin (AD)

nervový systém, srdce

Senilní (SSA)

„divoký“ typ transthyretinu

srdce

Izolovaná atriální
amyloidóza

ANP

myokard síní

AA amyloidóza

SAA

ledviny, velmi vzácně srdce



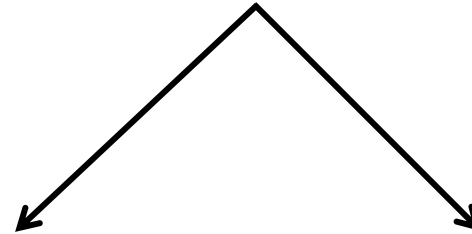
**Správná diagnóza amyloidové kardiomyopatie,
včetně jejího typu: AL, ATTR**



Adekvátní specifická léčba !



Léčba amyloidové kardiomyopatie



Podpůrná terapie

léčba srdečního selhání

léčba poruch rytmu

prevence kardioembolizmu

Specifická léčba daného typu amyloidózy

Význam postižení srdce u AL amyloidózy

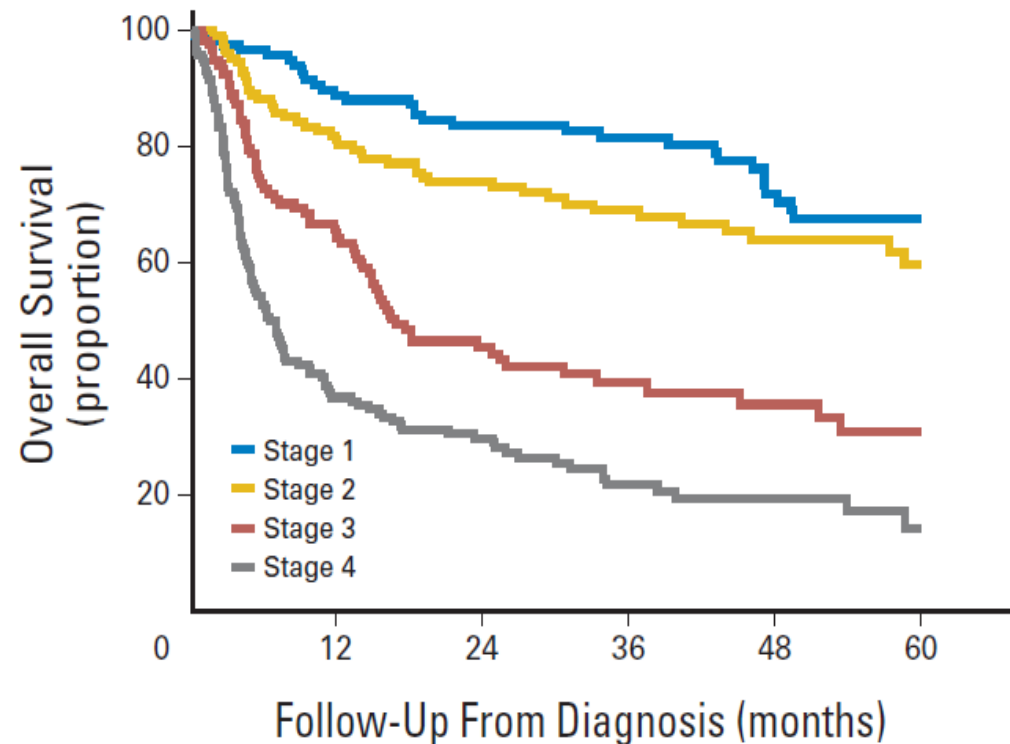
Přítomnost a tíže postižení srdce + zátěž FLCs
~ hlavní prediktory přežívání !

Mayo Clinic Staging System:
Stadium I-IV

NT-proBNP \geq 1800 ng/l

Troponin T \geq 0,025 ng/ml

Rozdíl mezi FLC $\kappa/\lambda \geq$ 18 mg/dl



Specifická léčba AL amyloidózy

→ ↓ **abnormální buněčný klon kostní dřeně** → ↓ **produkce FLC**
při minimalizaci mortality (TRM) a morbidity spojené se specifickou léčbou

Hodnocení efektu léčby:

1. **hematologická odpověď** ~ rozdíl ve FLC κ/λ

2. **orgánová odpověď**

	Hematologic Response	Criteria
☺ {	Complete Response (CR)	Normal serum free light chain ratio with negative serum and urinary immunofixation
	Very good partial response (VGPR)	The difference in the free light chains (dFLC) less than 40mg/L
	Partial Response (PR)	A reduction in the dFLC greater than 50%
	No response	A less than 50% response in dFLC

Orgánová odpověď na léčbu: srdce

Odpověď na léčbu ~ predikce dalšího přežívání

Dominantní parametr: NT-proBNP

(změny časněji než echokg, nejsilnější korelace s prognózou)

Cardiac response and progression

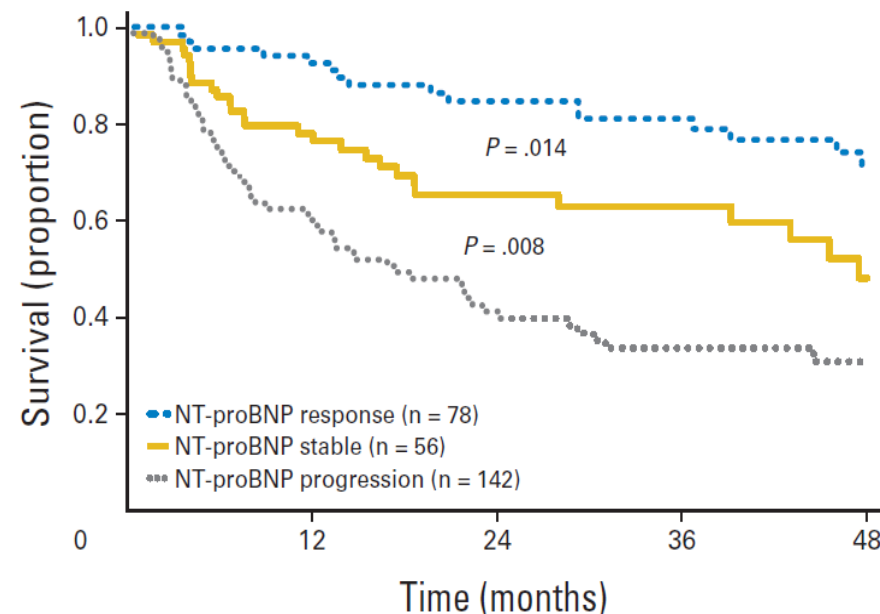
NT-proBNP response (> 30% and > 300 ng/L decrease if baseline NT-proBNP \geq 650 ng/L)

NT-proBNP progression (> 30% and > 300 ng/L increase)

cTn progression (\geq 33% increase)

NYHA class response (\geq two-class decrease if baseline NYHA class 3 or 4)

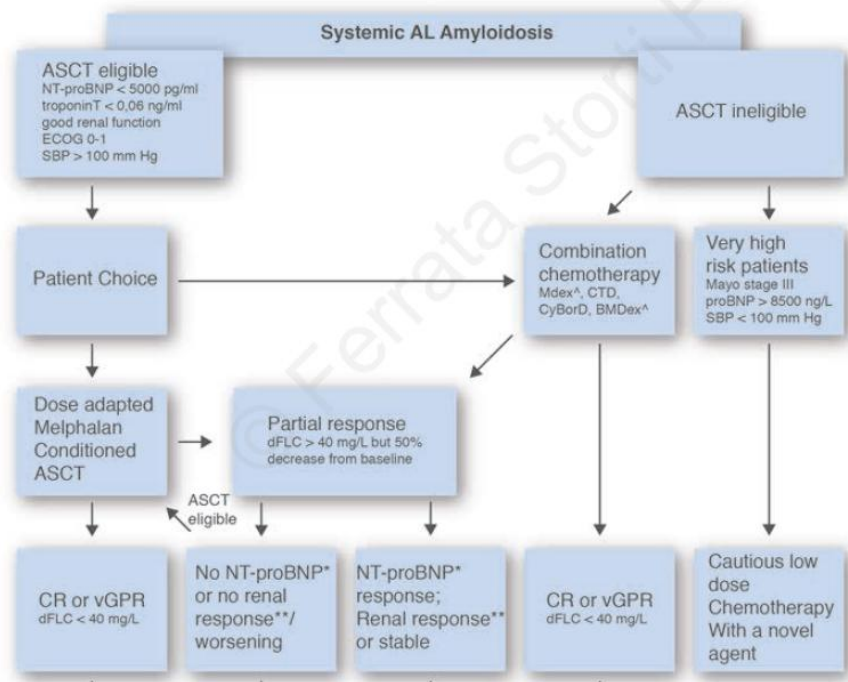
EF progression (\geq 10% decrease)



Specifická léčba AL amyloidózy

Ideální léčba AL amyloidózy → HDM + ASCT

(HDM- ↑ dávky melfalanu, ASCT – autologní transplantace kmenových buněk kostní dřeně)



ASCT ano/ne:



hlavně tíže srdečního postižení



mobilizace kmenových buněk G-SCF:
~ hypotenze, přesuny ↑ objemů tekutin

peritransplantačně (infuze SCT):

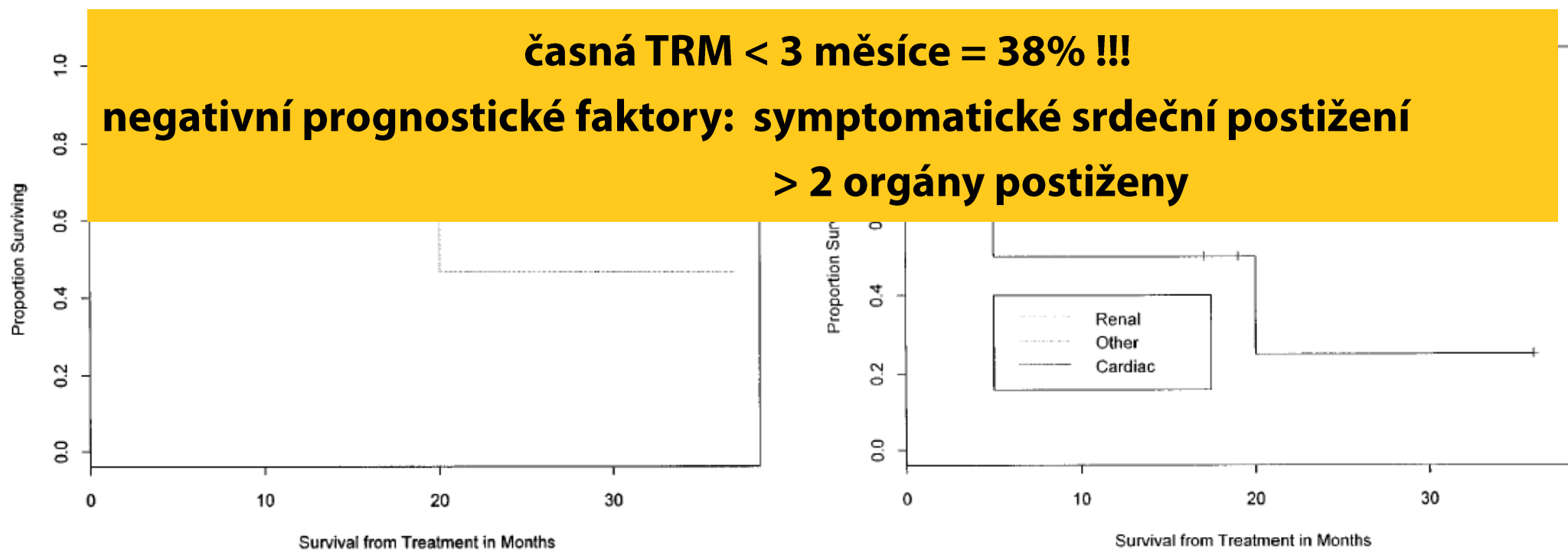
~ arytmie (toxická dimetylsulfoxidu)

→ **časná transplantační mortalita!**



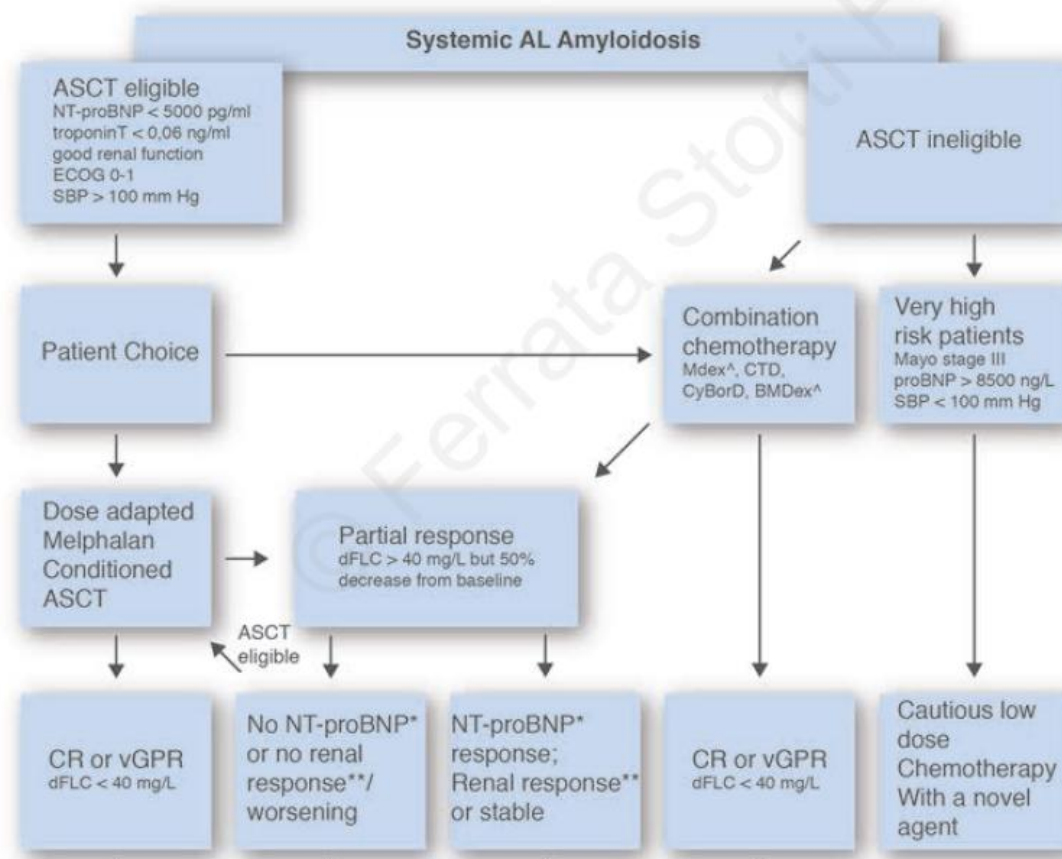
Dose-Intensive Melphalan With Blood Stem-Cell Support for the Treatment of AL (Amyloid Light-Chain) Amyloidosis: Survival and Responses in 25 Patients

25 pts s AL amyloidózou, medián follow-upu 24 měsíců,
64% mělo srdeční postižení (8 dominantně), 15 pts postižení ≥ 2 orgánů



Kontraindikace HDM +ASCT

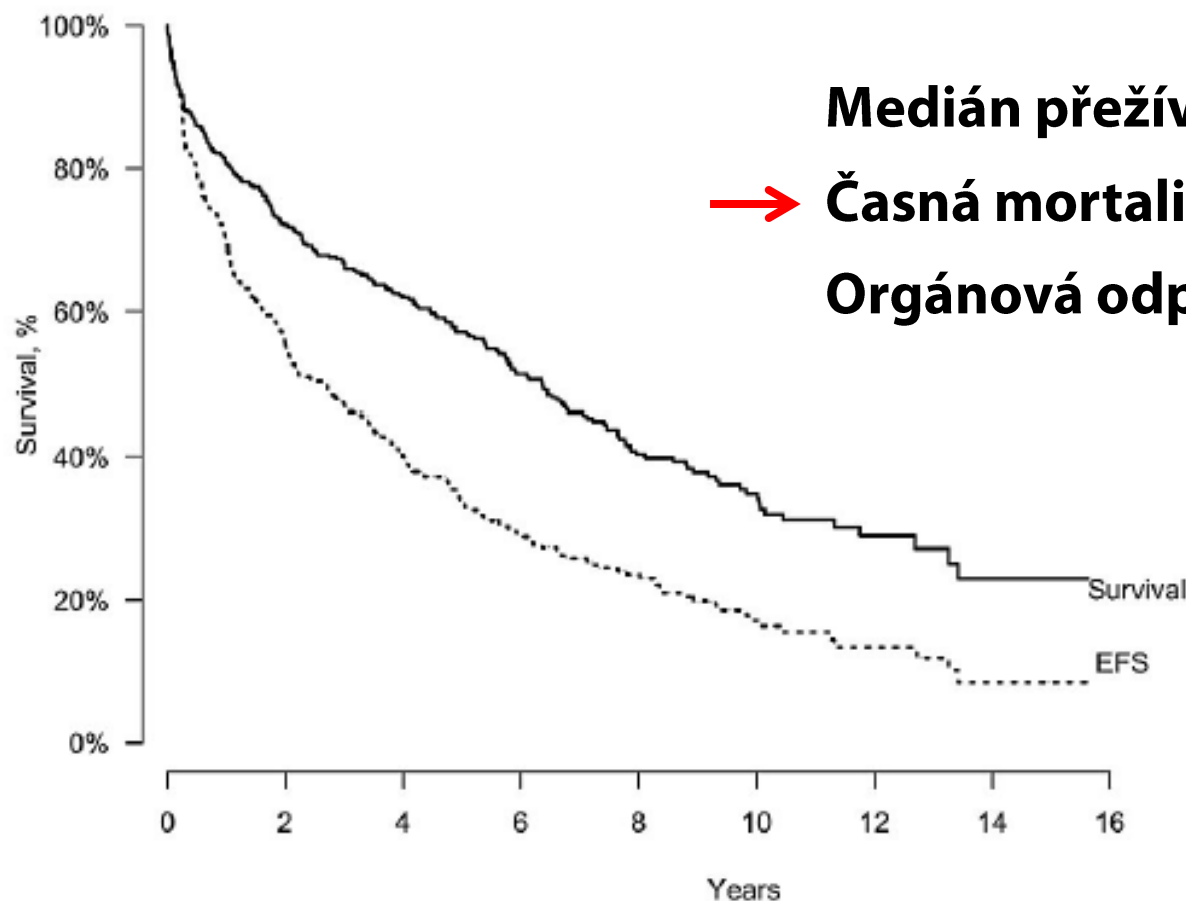
- EF LK < 40-45%
- NYHA III-IV
- sTK < 90mmHg
- Troponin T \geq 0,06 ng/ml
- NT-proBNP \geq 5000 ng/l
- postižení > 2 orgánů
- ↓ DLCO





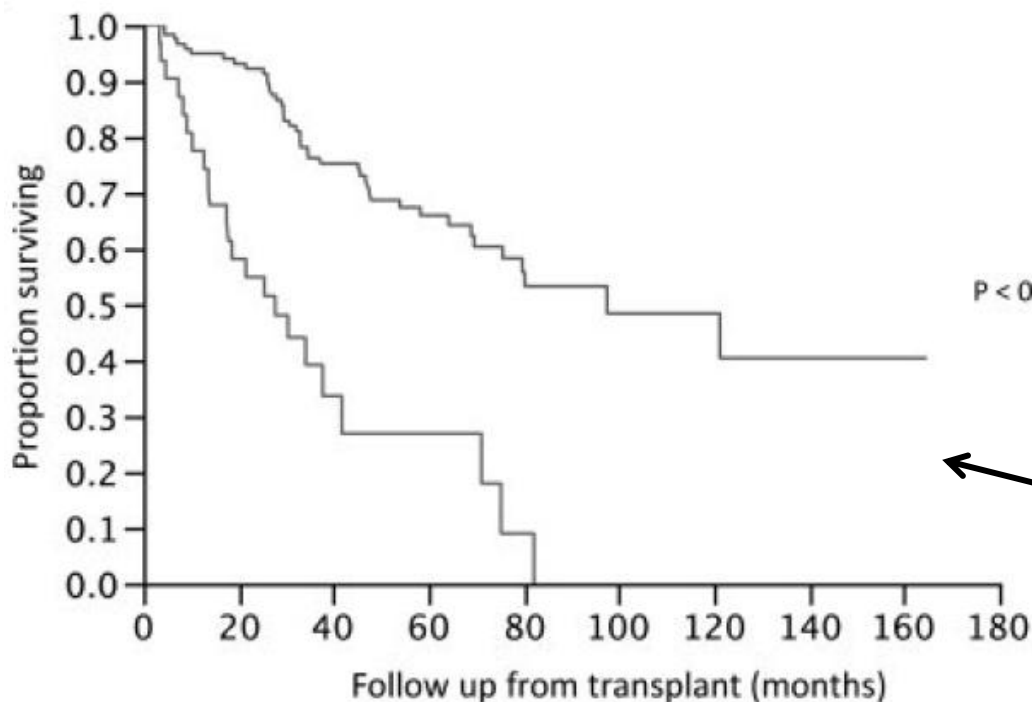
Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients

421 pts s AL amyloidózou, 45% postižení srdce



High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement

HDM + ACT výrazně zlepšuje prognózu nemocných s mírným srdečním postižením v rámci AL amyloidózy

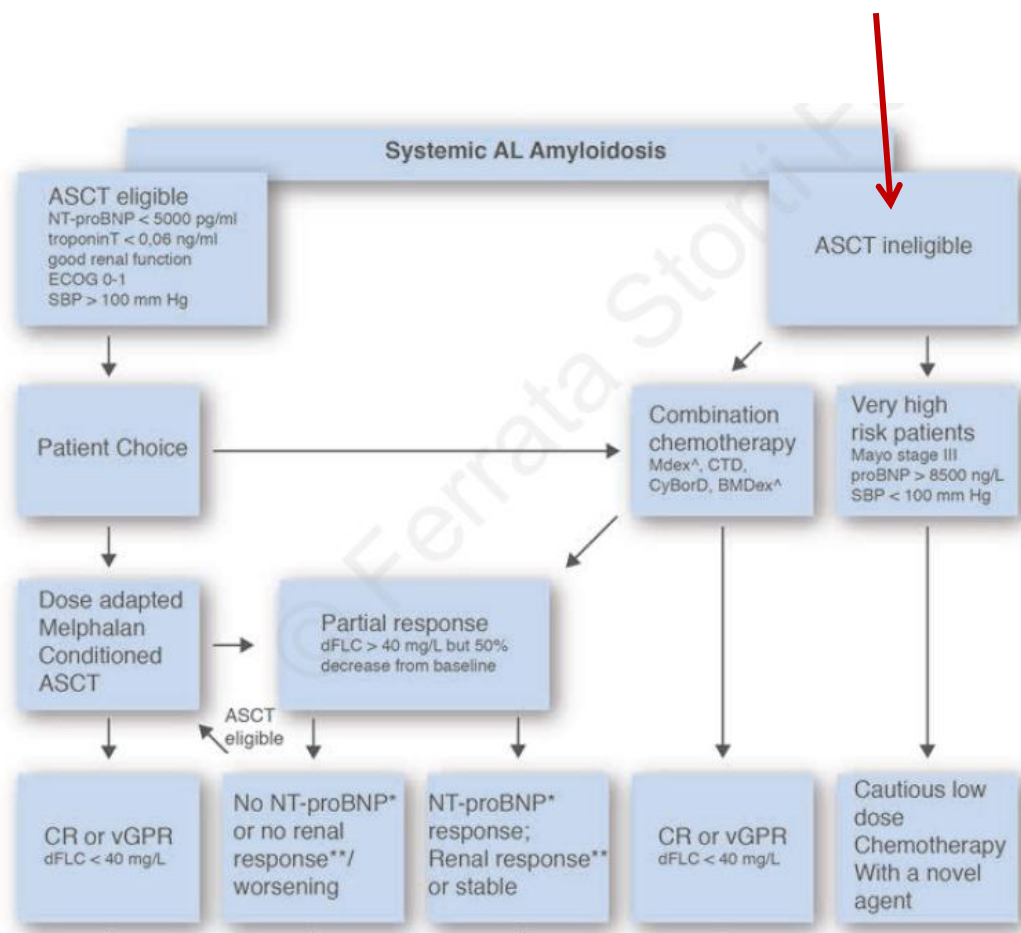


Medián přežívání 5,5 let

Časná mortalita: 16%
(riziko- ↓ albumin)

Pozitivní kardiální response: 41%
(predikce ~ hematologická odpověď)

Léčba nemocných s kontraindikací HDM+ASCT

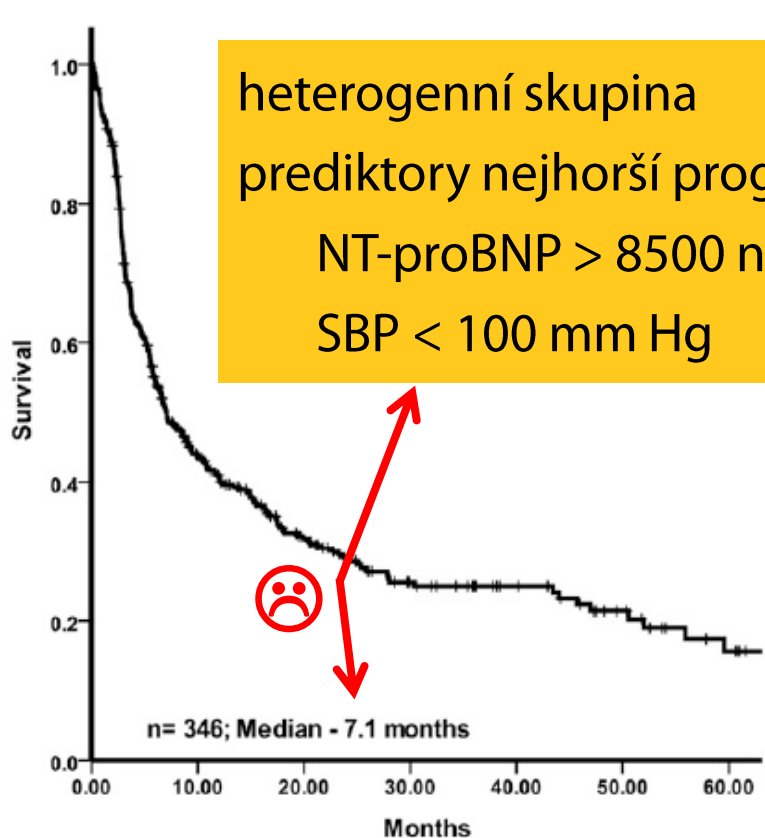


- **MDex** / CyDex
(melfalan/cyklofosfamid
+ dexametazon)
 - plná dávka
 - redukovaná dávka

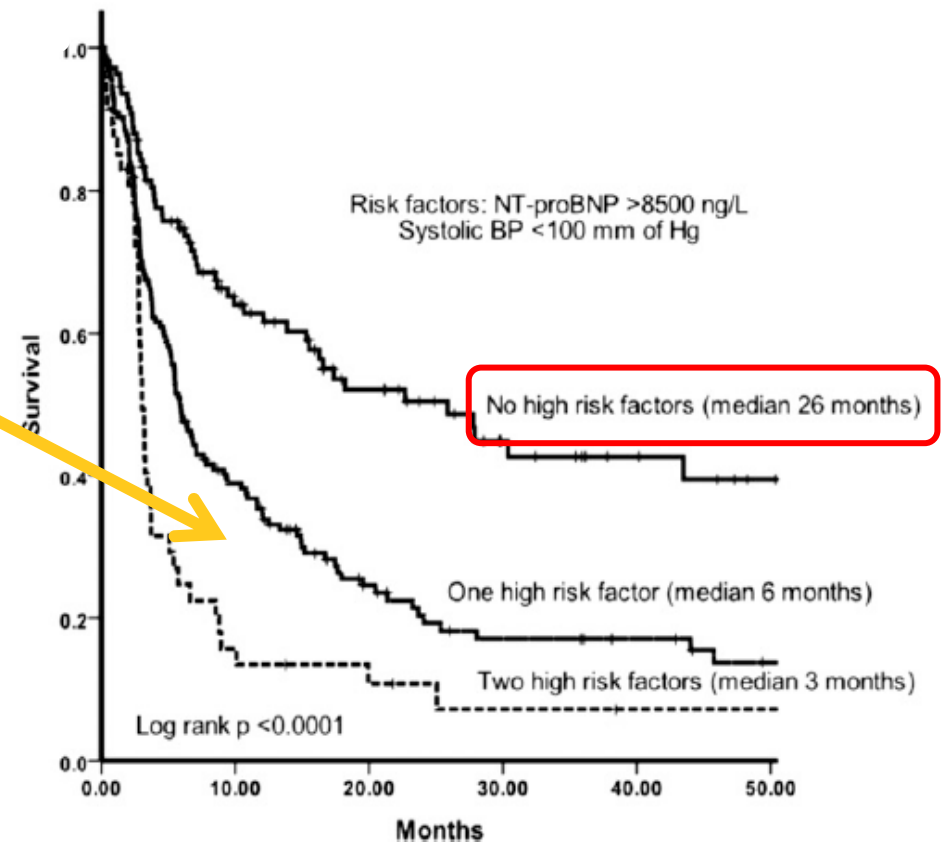
- **kombinace** melfalanu/
cyklofosfamidu/ dexametazonu
s novými léky:
 - bortezomib
 - lenalidomid /thalidomid

A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis

346 pts v Mayo Stage III, léčení MDex / Bortezomib / Thalidomid-Lenalidomid



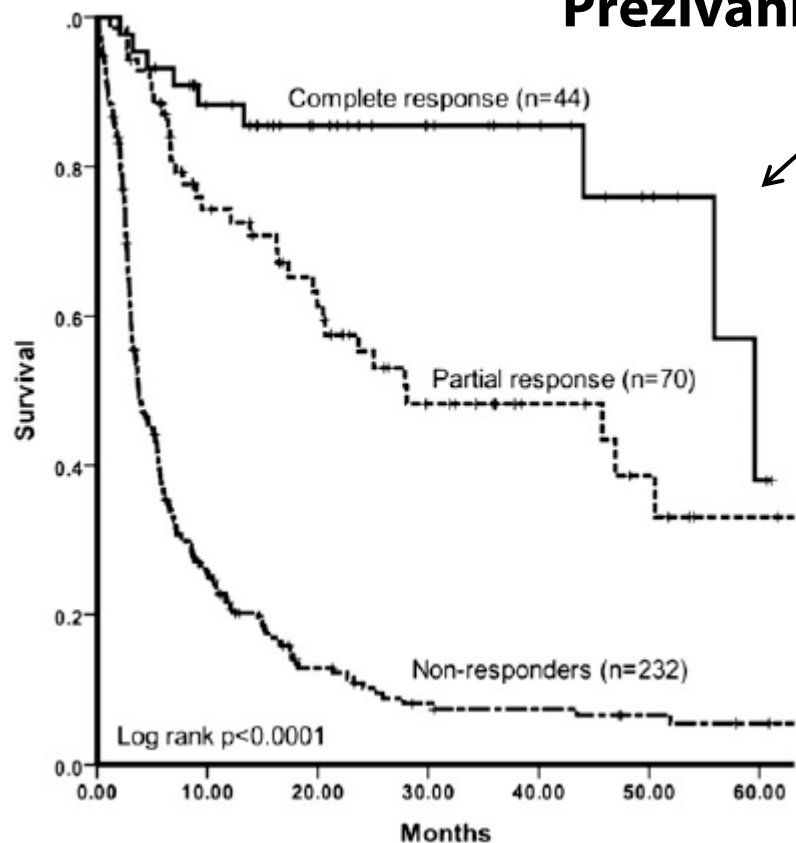
heterogenní skupina
prediktory nejhorší prognózy:
NT-proBNP > 8500 ng/l
SBP < 100 mm Hg



A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis

346 pts v Mayo Stage III, léčení MDex / Bortezomib / Thalidomid-Lenalidomid

Přežívání ~ hematologická odpověď

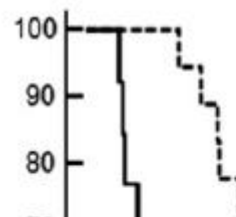
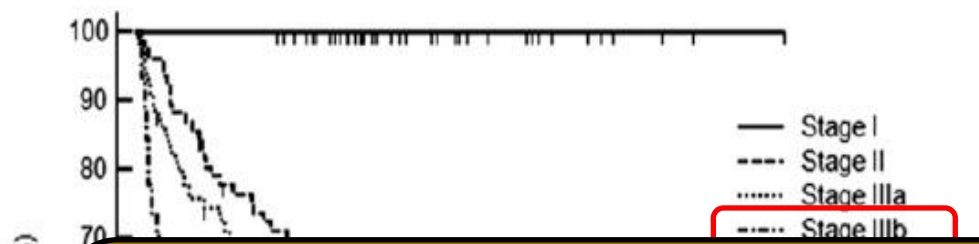


	n	HR/KR
MDex	154	40%/15%
Thalidomid	96	32%/11%
Bortezomib	23	43%/26%
Lenalidomid	13	38%/0%

HR: hematologická odpověď
KR: kompletní odpověď

A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis

230 pts léčených CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon)

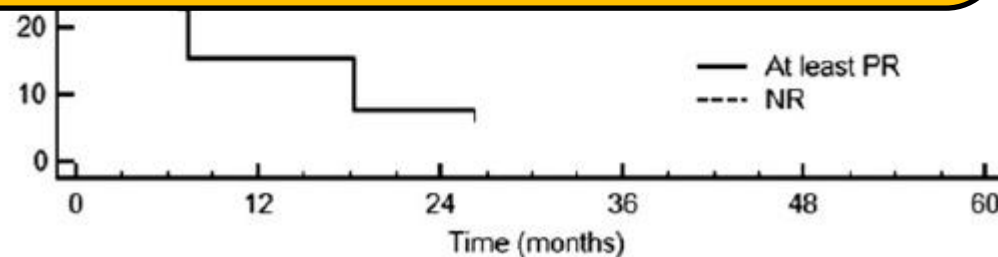
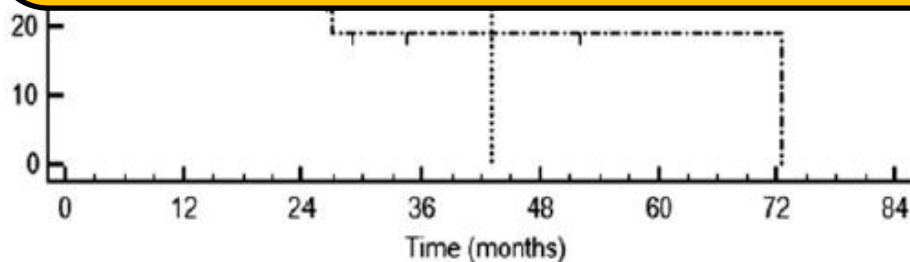


Medián přežití stage IIIb:
26 měsíců hema-respondéři
vs. 6 měsíců nonrespondéři

Survival probability (%)

Kombinační léčba s bortezomibem:

zlepšuje prognózu i u některých kardiálně vysoce rizikových pacientů (Mayo stage III)





Transplantace srdce u AL amyloidózy

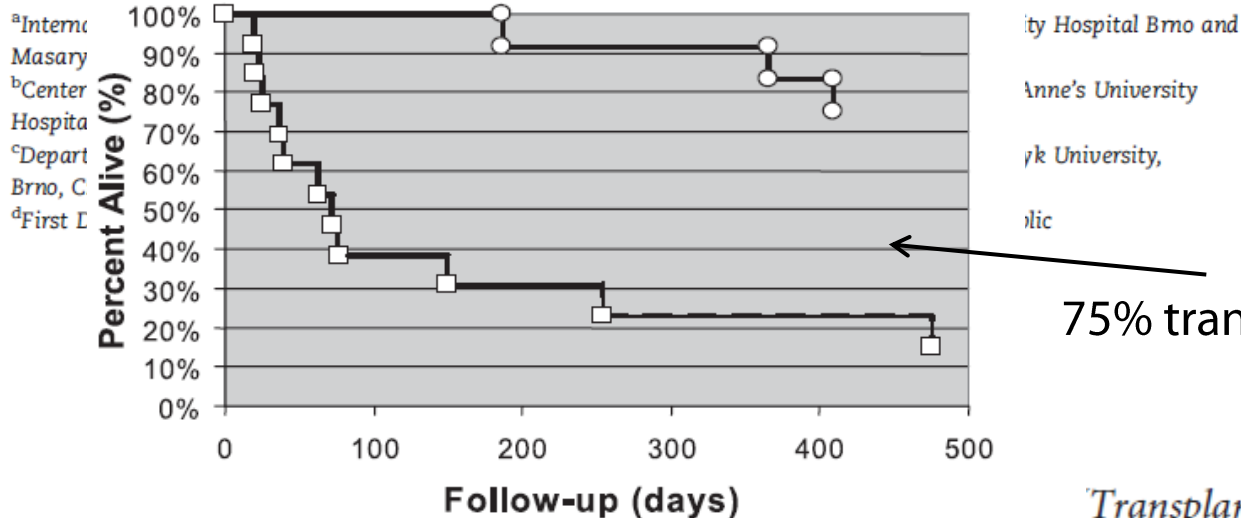
→ možná jen u izolovaného postižení srdce

Heart amyloid cell transplant

Cardiac Transplantation Using Extended-Donor Criteria Organs for Systemic Amyloidosis Complicated by Heart Failure

Mathew S. Maurer, Amresh Raina, Charles Hesdorffer, Rachel Bijou, Paolo Colombo, Mario Deng, Ronald Drusin, Jennifer Haythe, Evelyn Horn, Sun Hi Lee, Charles Marboe, Yoshifumi Naka, Larry Schulman, Brian Scully, Peter Shapiro, Kenneth Prager, Jai Radhakrishnan, Susan Restaino, and Donna Mancini

Tomáš Zdeněk, Jemec^b, rec^a

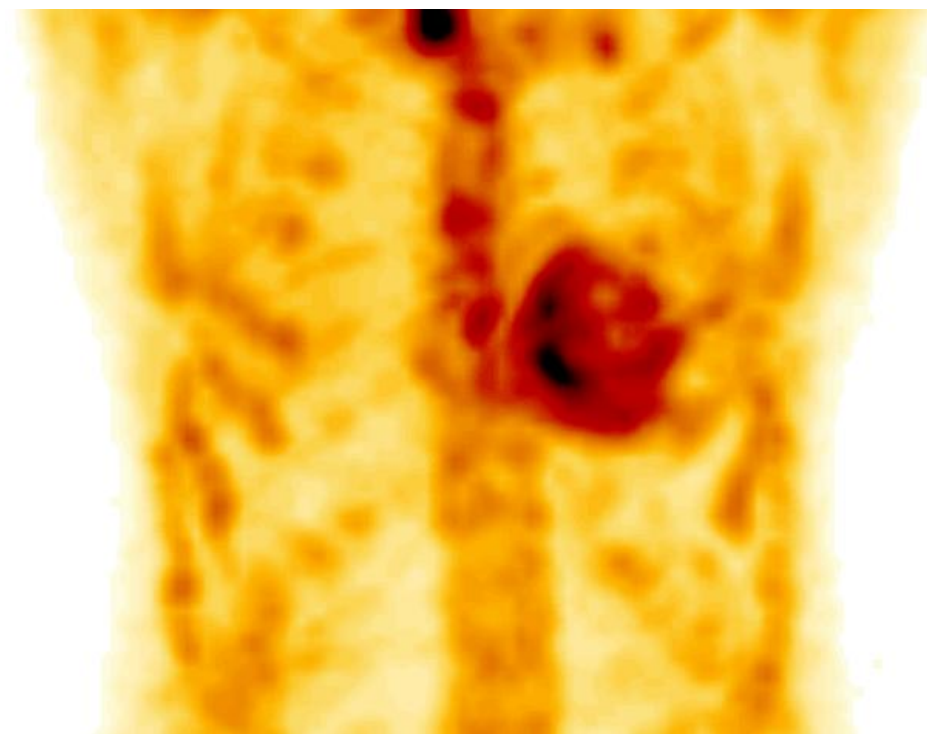
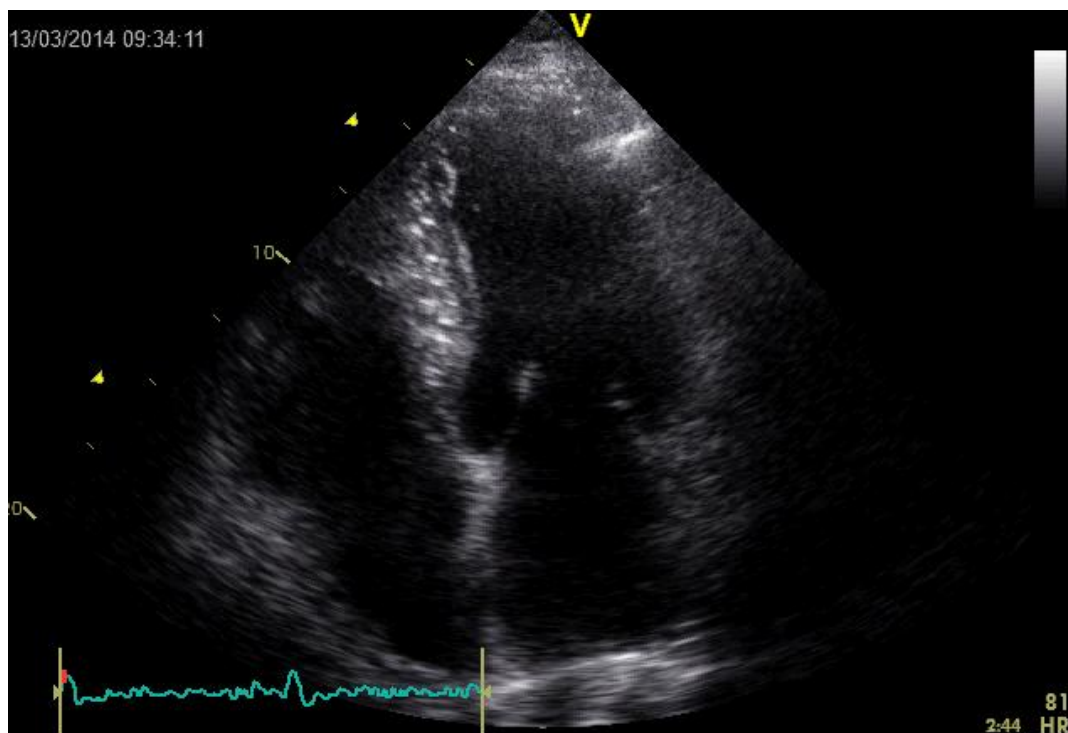


**Tandemový postup:
transplantace srdce**
↓
HDM/ASCT

1 roční přežívání:
75% transplantovaní vs. 25% netransplantovaní

Transthyretinová (ATTR) amyloidóza srdce

DPD scan



Obrázek z archivu MUDr. Antonína Fikrle, CSc.,
Ústav nukleární medicíny 1.LF UK a VFN Praha



Transplantace srdce a jater u familiární ATTR amyloidózy

Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians

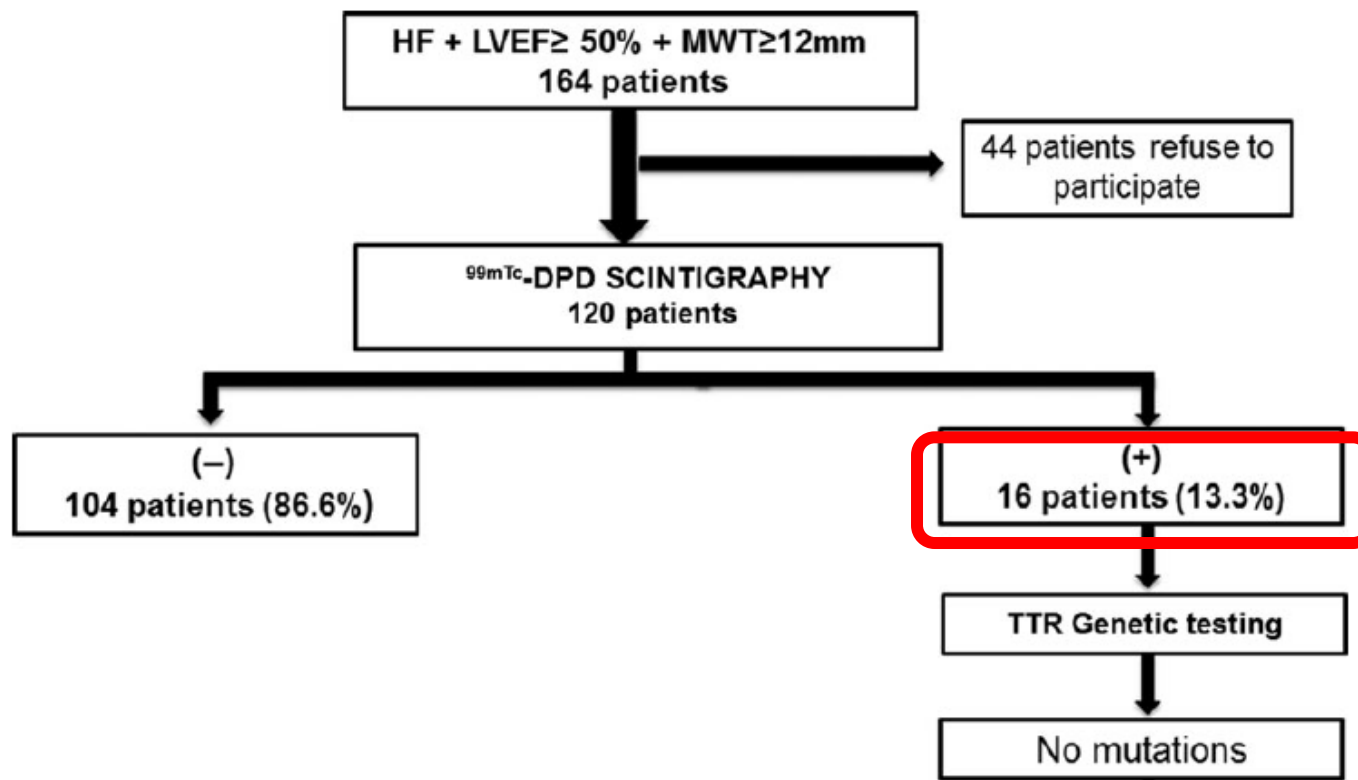
Yukio Ando^{1,13*}, Teresa Coelho², John L Berk³, Márcia Waddington Cruz⁴, Bo-Göran Ericzon⁵, Shu-ichi Ikeda⁶,
W David Lewis⁷, Laura Obici⁸, Violaine Planté-Bordeneuve⁹, Claudio Rapezzi¹⁰, Gerard Said¹¹ and Fabrizio Salvi¹²

Symptomatická kardiomyopatie při familiární ATTR amyloidóze, bez výrazného neurologického postižení



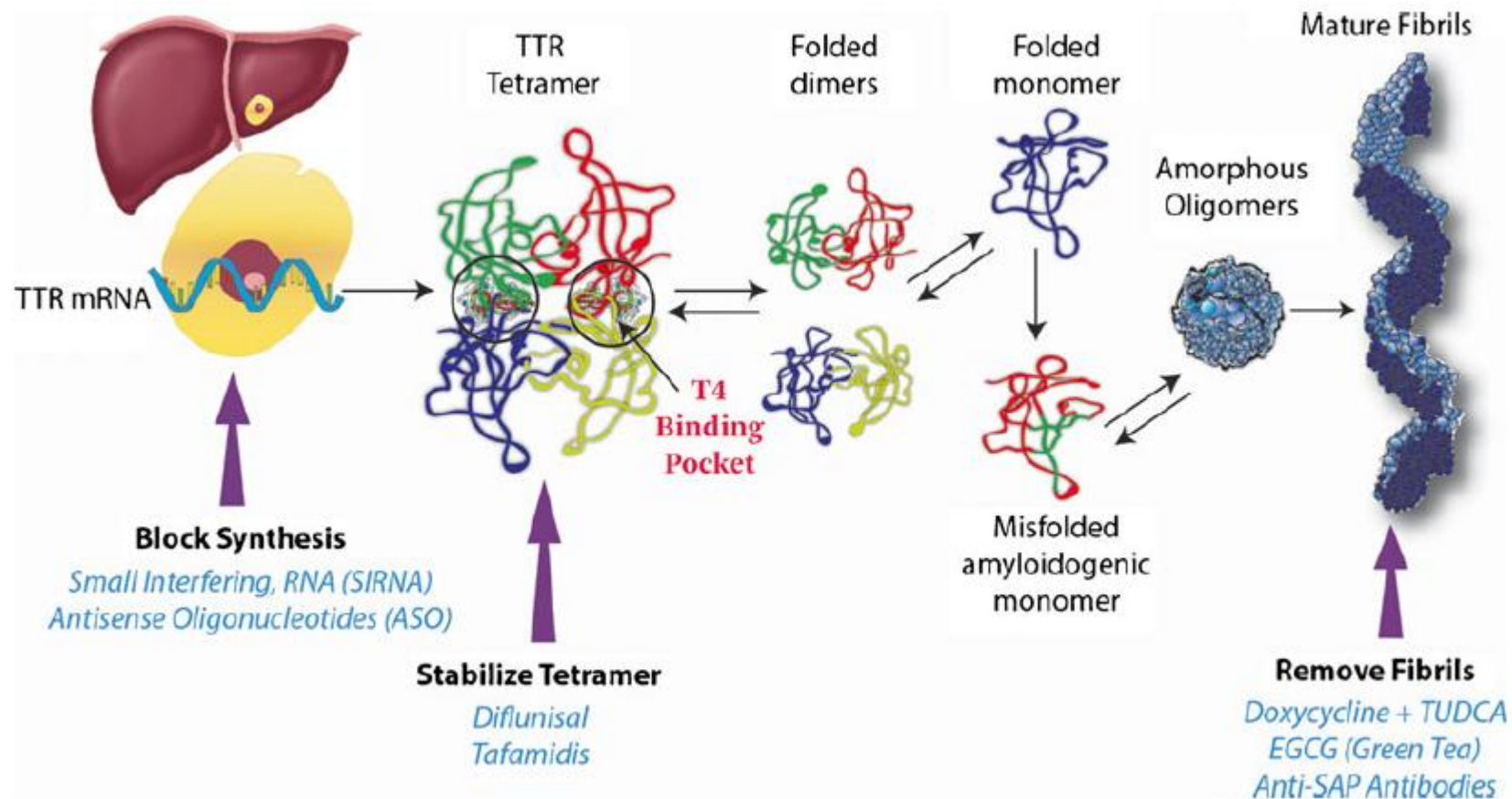
Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction

Screening ATTR amyloidózy u jedinců s HFNEF a hypertrofií LK starších 60 let pomocí DPD scanu



Specifická léčba transthyretinové amyloidové kardiomyopatie

3 farmako-strategie



Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study.

20 pts s ATTR amyloidovou kardiomyopatií (17 hereditární),
doxycyklin (100 mg BID) + tauroursodeoxycholová kyselina (TUDCA) (250 mg TID) po dobu
12 měsíců

doxycyklin → disrupce amyloidních fibril, resorpce amyloidních depozit
TUDCA → antiapoptotický efekt

12 měsíců léčby dokončilo 7 pacientů, 6 měsíců bylo léčeno 10 pacientů

Nebyla zaznamenána progresse kardiomyopatie a neuropatie



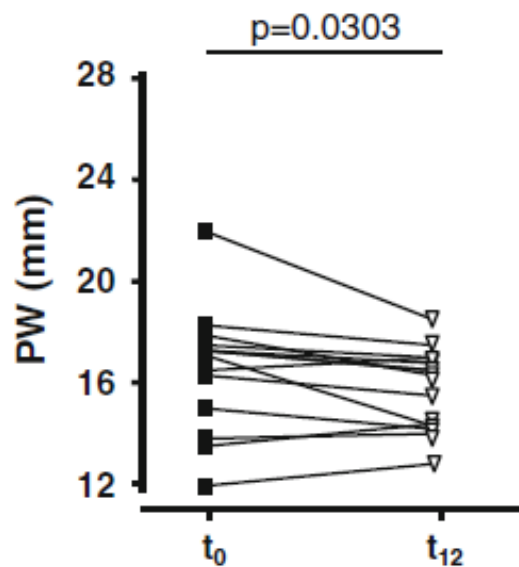
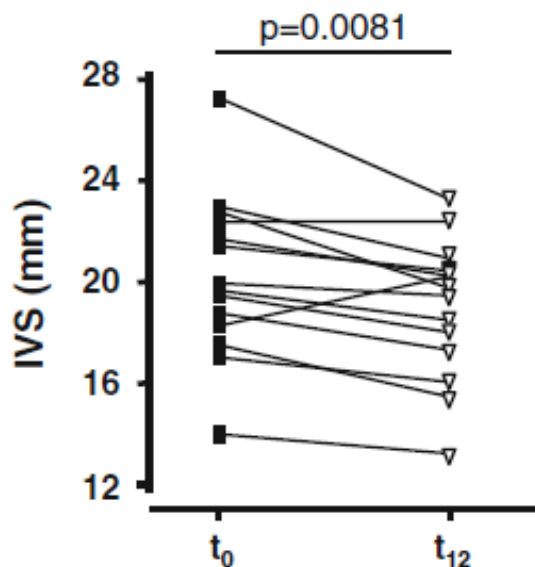
Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report

19 pts s ATTR amyloidovou kardiomyopatií (10 hereditární),
měsíců pití 1,5-2 litry zeleného čaje

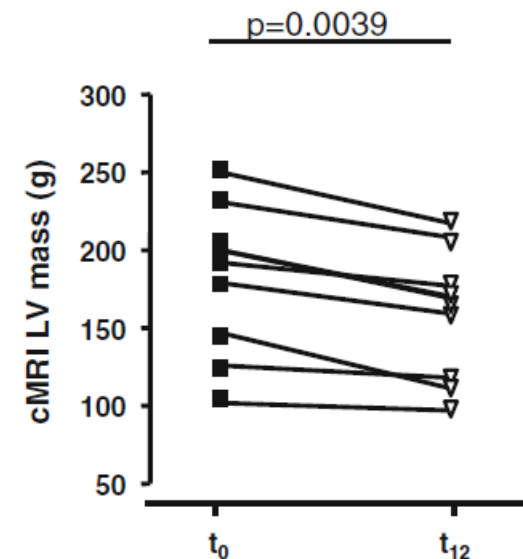


polyfenol epigalokatechin-3-galát → inhibice tvorby amyloidních fibril

echokg



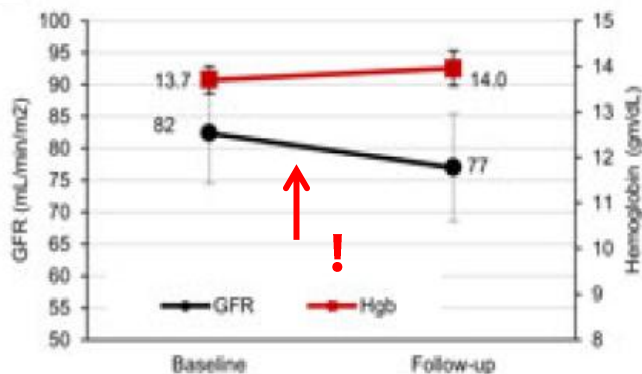
MRI



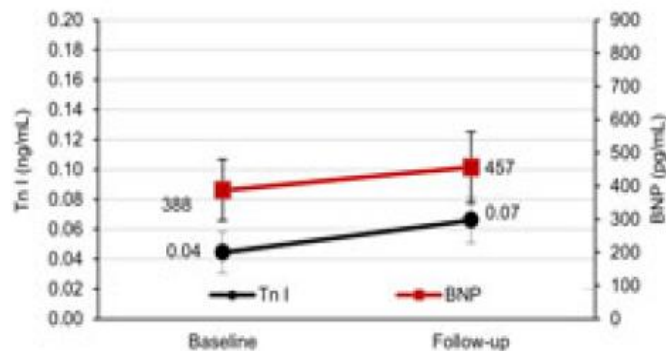
Diflunisal for ATTR Cardiac Amyloidosis

13 pacientů s ATTR srdeční amyloidózou (hereditární), 12 měsíční sledování,
diflunisal 250mg BID

Safety



Efficacy



diflunisal (NSAID) → stabilizace tetrameru TTR

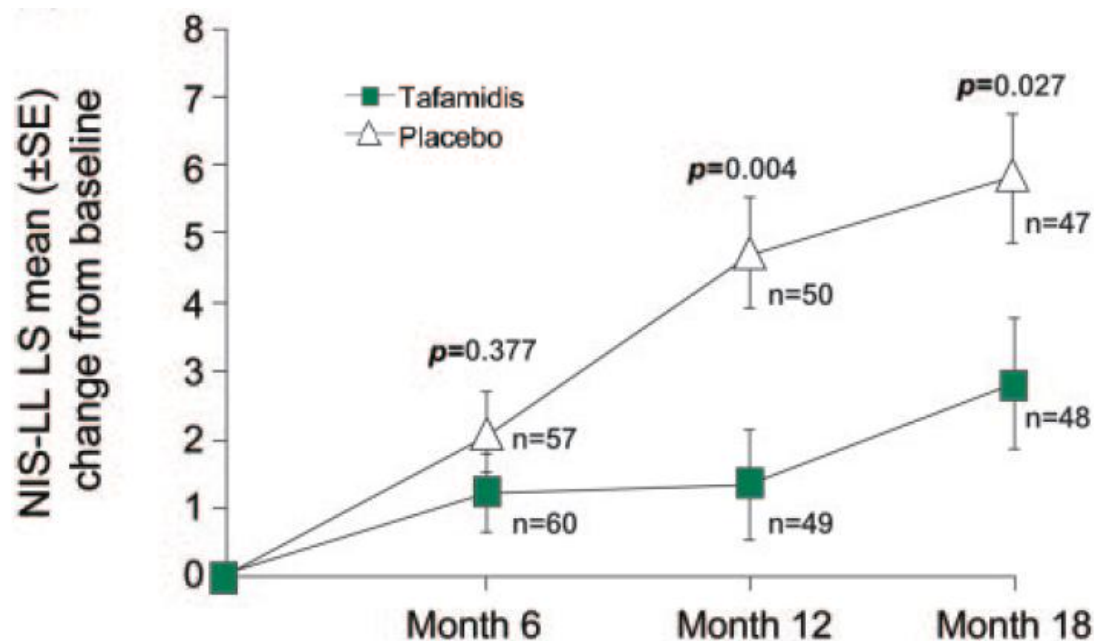
	Baseline	Follow-Up	P Value
LV ejection fraction, %	50±3	48±6	.61
LV end-diastolic diameter, cm	4.4±0.1	4.5±0.1	.33
Interventricular septal thickness, cm	1.8±0.1	1.6±0.1	.25
LV posterior wall thickness, cm	1.6±0.1	1.5±0.2	.50
LA diameter, cm	4.6±0.2	4.5±0.2	.80
LV mass, g/m ²	384±37	331±65	.36

Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy

A randomized, controlled trial

Tafamidis schválen v EU pro léčbu FAP, stadium I

tafamidis → selektivní stabilizace tetrameru ATTR





1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



ATTR-ACT

TRANSTHYRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY

**Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná,
dvojitě slepá studie léčby ATTR amyloidové kardiomyopatie**

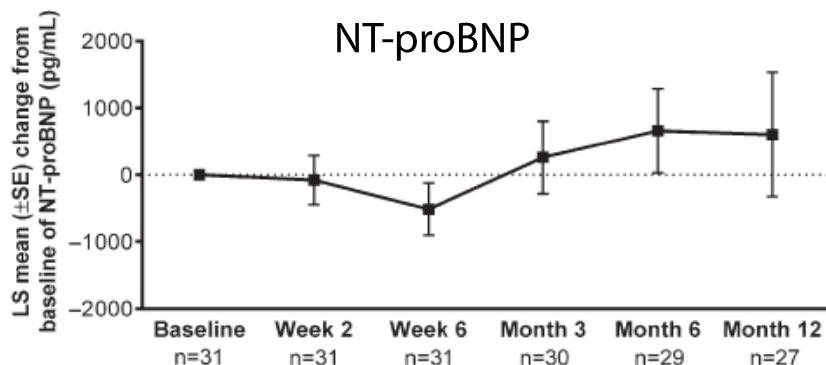
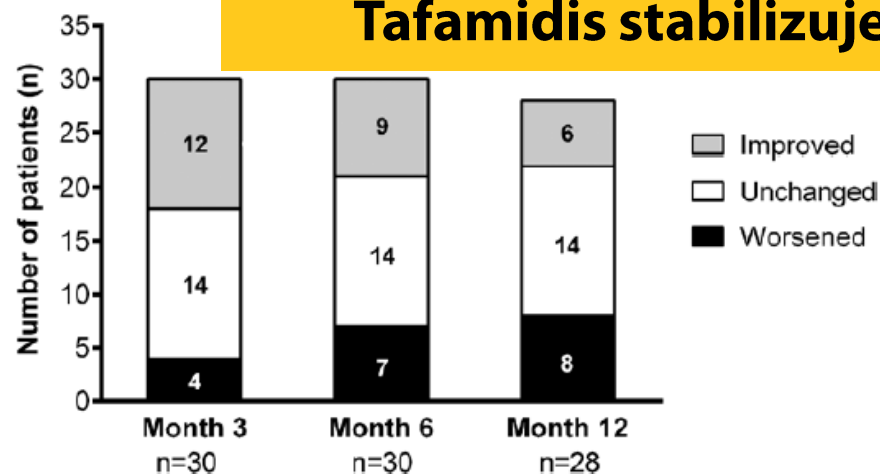


Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes

31 pacientů se senilní ATTR amyloidózou (medián věku 77 let), 12 měsíců sledování

Tafamidis stabilizuje ATTR srdeční amyloidózu



	n	From Baseline at Month 12†
Interventricular septum thickness, mm	n=30	n=27
	20.0 (14.0 to 31.0)	1.0 (-8.0 to 4.0)
Left ventricle posterior wall thickness, mm	n=30	n=27
	20.0 (14 to 28)	1.0 (-5 to 3)
Right ventricle wall thickness, mm	n=24	n=19
	9.5 (4.1 to 14.0)	0.0 (-4.0 to 5.0)
Left atrial diameter, anterior-posterior, mm	n=30	n=27
	44.0 (33 to 60)	1.0 (-10 to 9)
Left ventricle ejection fraction, %	n=30	n=27
	50.0 (20 to 70)	-4.0 (-29 to 20)
Stroke volume, mL	n=21	n=18
	37.0 (17 to 51)	-1.5 (-19 to 13)
Fractional shortening, %	n=29	n=26
	25.0 (2 to 43)	-3.0 (-17 to 10)
Tricuspid PASP, ‡ mm Hg	n=27	n=22
	38.0 (20 to 55)	1.0 (-19 to 32)
E/E' lateral ratio	n=22	n=12
	14.5 (8.8 to 53.8)	-1.3 (-13.1 to 11.9)



Závěry

- Tíže kardiálního postižení určuje typ léčby u **AL amyloidózy** a též determinuje její efektivitu:
 - HDM/ASCT je vysoce efektivní u nemocných s jen mírným kardiálním postižením
 - kombinační léčba M/Cy +Dex s novými léky (bortezomib) zlepšuje prognózu i u některých nemocných s pokročilou amyloidovou kardiomyopatií
 - transplantace srdce + ASCT jen u izolovaného srdečního postižení
- V současnosti je výrazná pozornost věnována testování klinickému léků ovlivňujících **ATTR srdeční amyloidózu** (tafamidis, ...)



"I know nothing about the subject,
but I'm happy to give you my expert opinion."



Děkuji za pozornost !