

VÝVOJ DKMP V ČASE

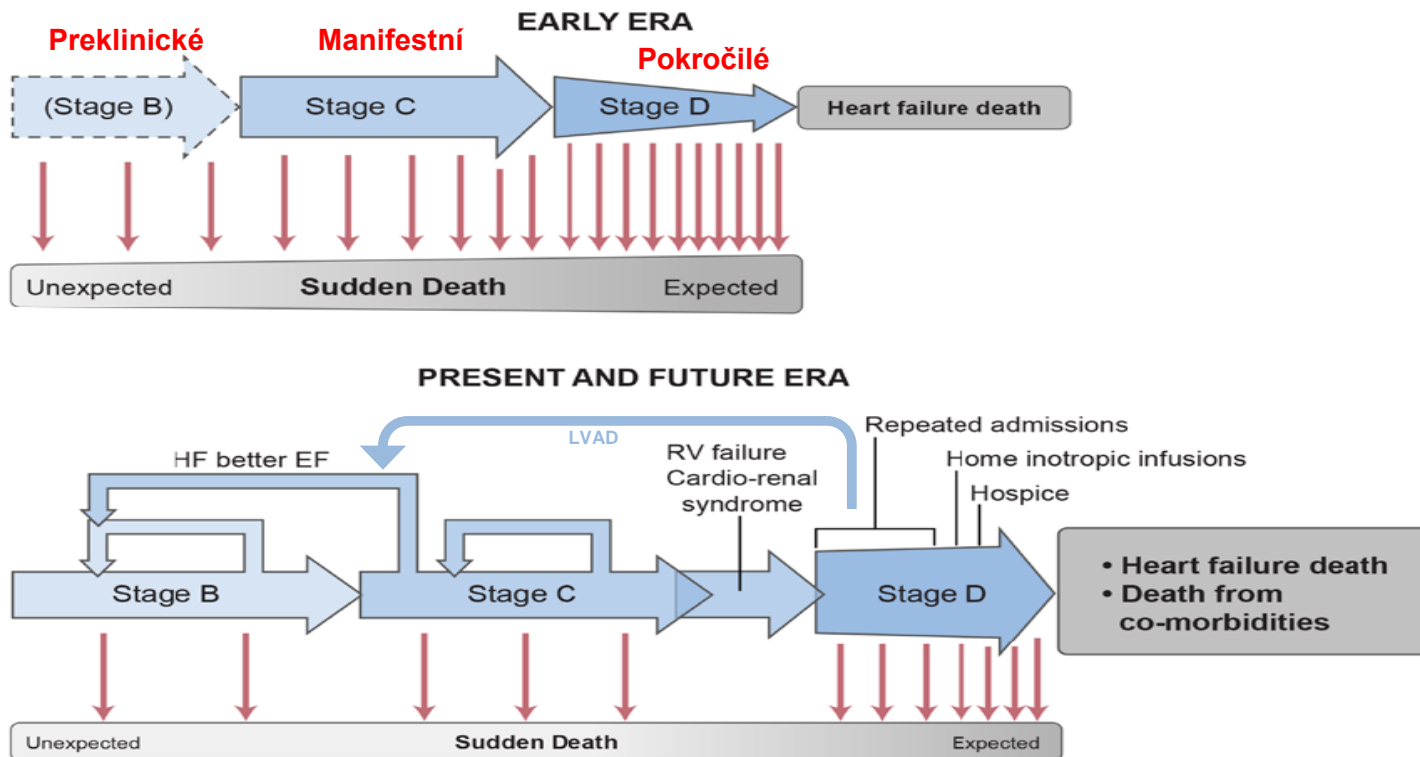
RECOVERY, REMISE NEBO RELAPS ?

Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie IKEM Praha



U části pacientů s HF, existuje cesta zpět



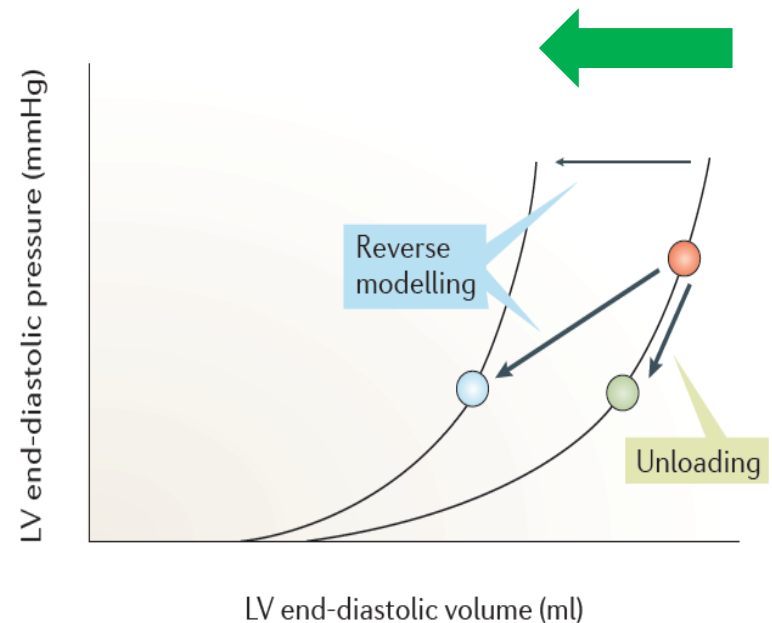
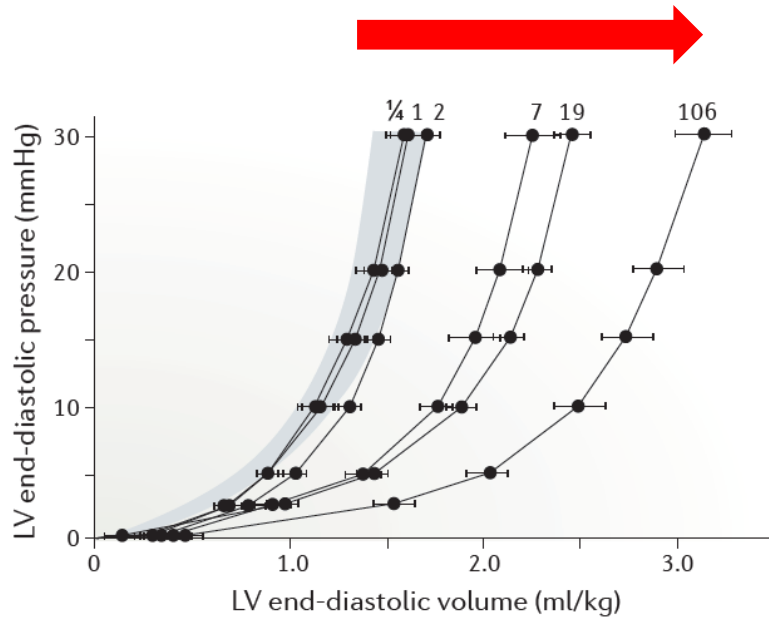
Udelson JE, Stevenson LW: Circulation 2016; 133: 2671-86.

Díky moderním terapiím, narůstá počet pacientů žijících se srdečním selháním

Srdeční selhání již není postupně progresivní onemocnění, může někdy regredovat

pro některé pacienty existuje cesta zpět

Remodelace a reverzní remodelace srdce



Křivky vztahu endiastol. tlaku a objemu po experimentálním IM během doby

Pfeffer M Circ 1985

REMODELACE:
Změna objemu, EF a molekulární funkce myokardu

Reverzní remodelace:
Terapie (ACEi, BB, LVAD)
Nebo ústup kardiálního infarktu (zánět, toxin)

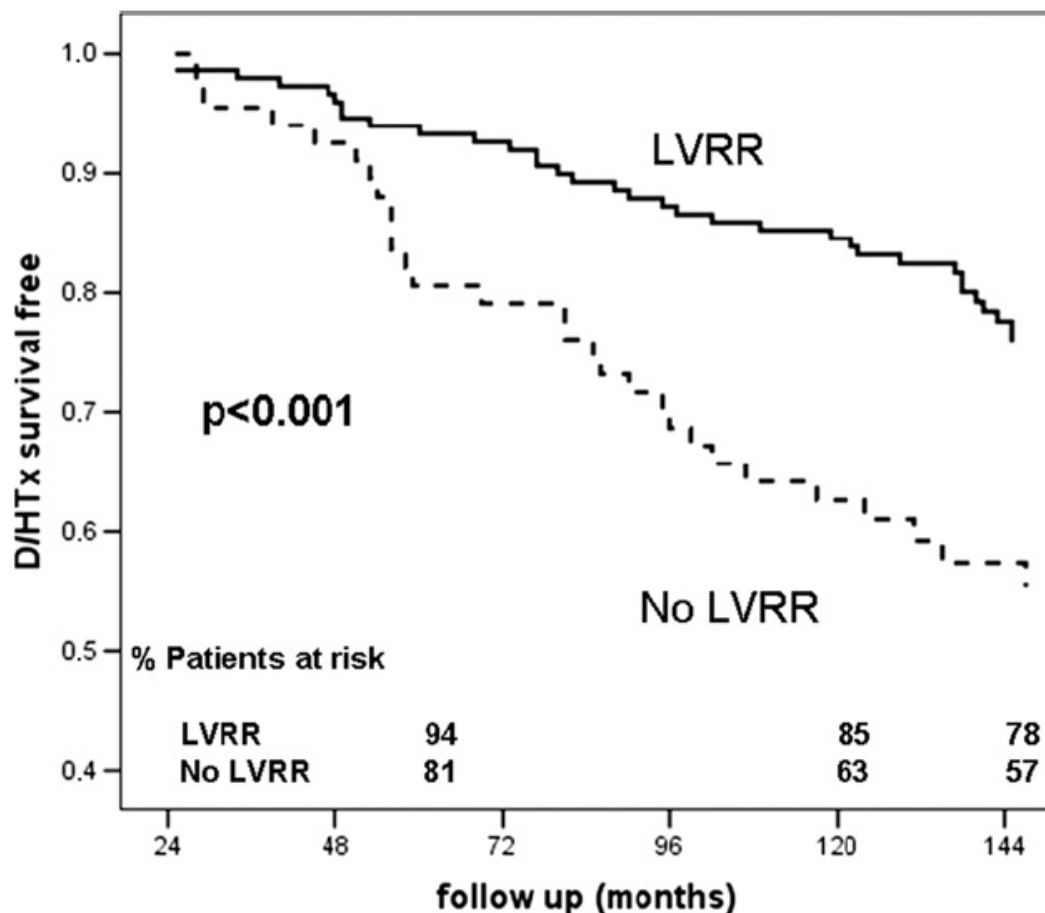
Reverzní remodelace srdce

Reverzní remodelace u DKMP: zlepšení prognózy

242 DKMP konsektivních pacientů, zavedení standartizované farmakoterapie

Reverzní remodelace levé komory (LVRR) u 37 % pacientů po 24 měsících

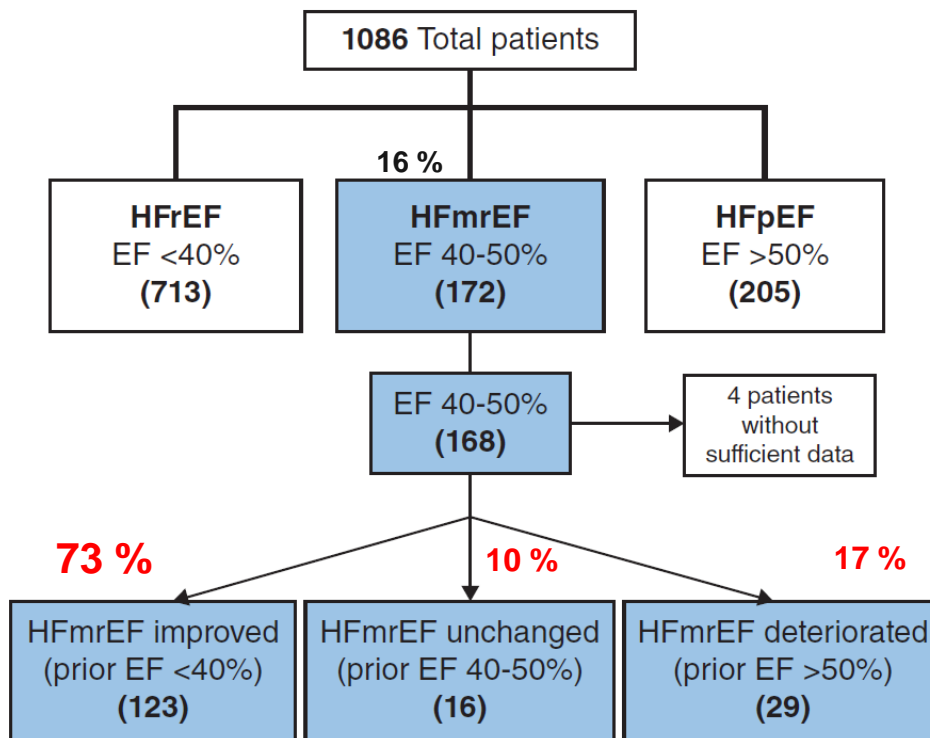
↑ EF o 10% nebo ≥ 50% a ↓ LVEDd o 10% nebo ≥ 33 mm/m²



HF midrange EF (HFmrEF) \approx HF se zlepšenou EF

Díky reverzní remodelaci se značná část pacientů s HFrEF (při DKMP) ocitá v kategorii HF mid-range EF (40-50%)

Washington University HF registry



HFmrEF
Heterogenní skupina

spíše než unikátní typ HF
jde o pacienty-respondéry
na zavedené terapie

Rastogi A, EJHF 2017

Kategorie HF se zlepšenou EF („HF better EF“) dává větší smysl než HFmrEF

Stevenson LV, Circ 2014; 129: 2364-2367

Faktory ovlivňující reverzní remodelaci ?

Délka trvání srdečního selhání

u recentního srdečního selhání (Do 6m) až 30 % má remisi
po 5 letech od dg ChSS je revzerní remodelace nepravděpodobná

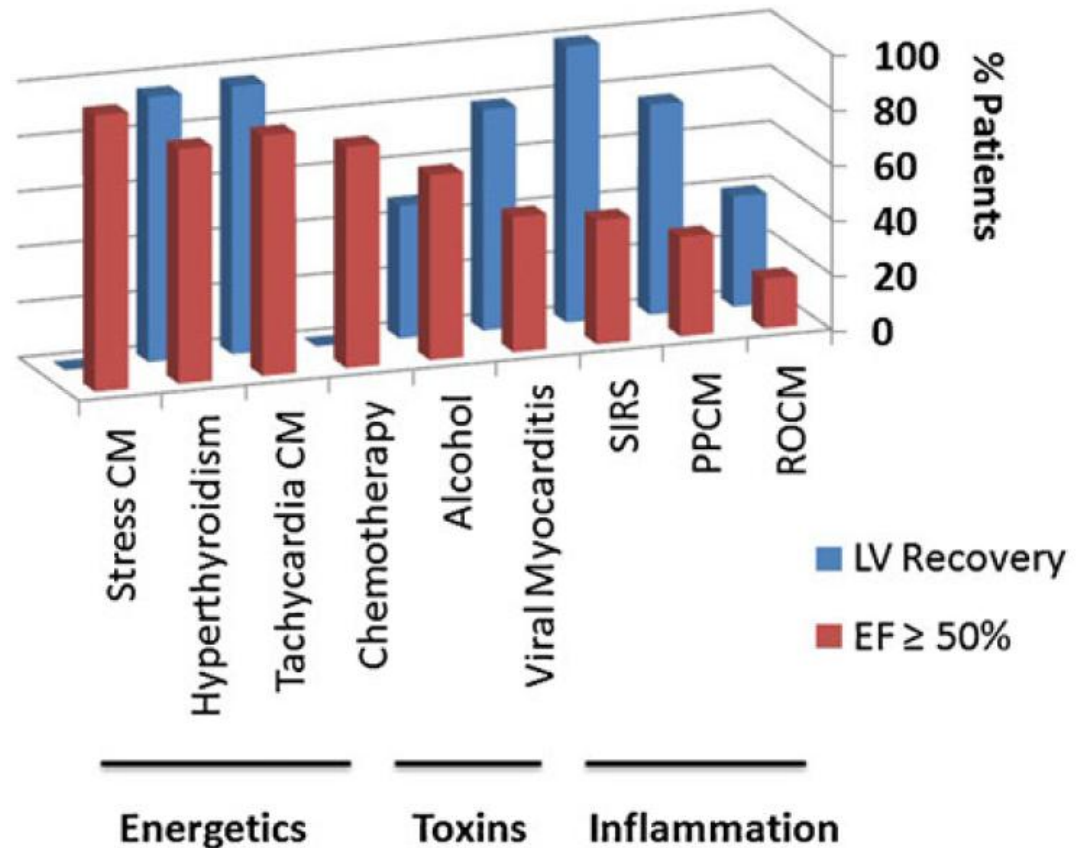
Základní diagnóza

Omezená RR u ICHS

Vyšší stupeň RR u DKMP

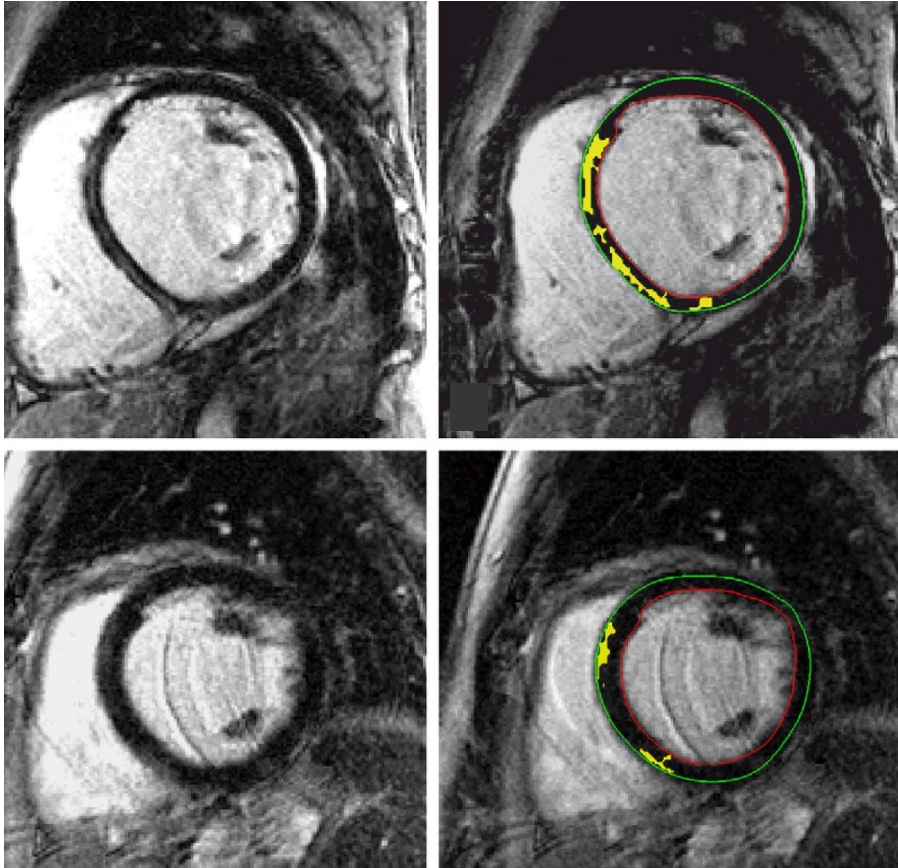
Nejvyšší stupeň RR:

stressová KMP
tachykardií indukovaná KMP



Faktory ovlivňující reverzní remodelaci ?

Rozsah fibrózy na MR srdce



Novel Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling in Individuals With Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy

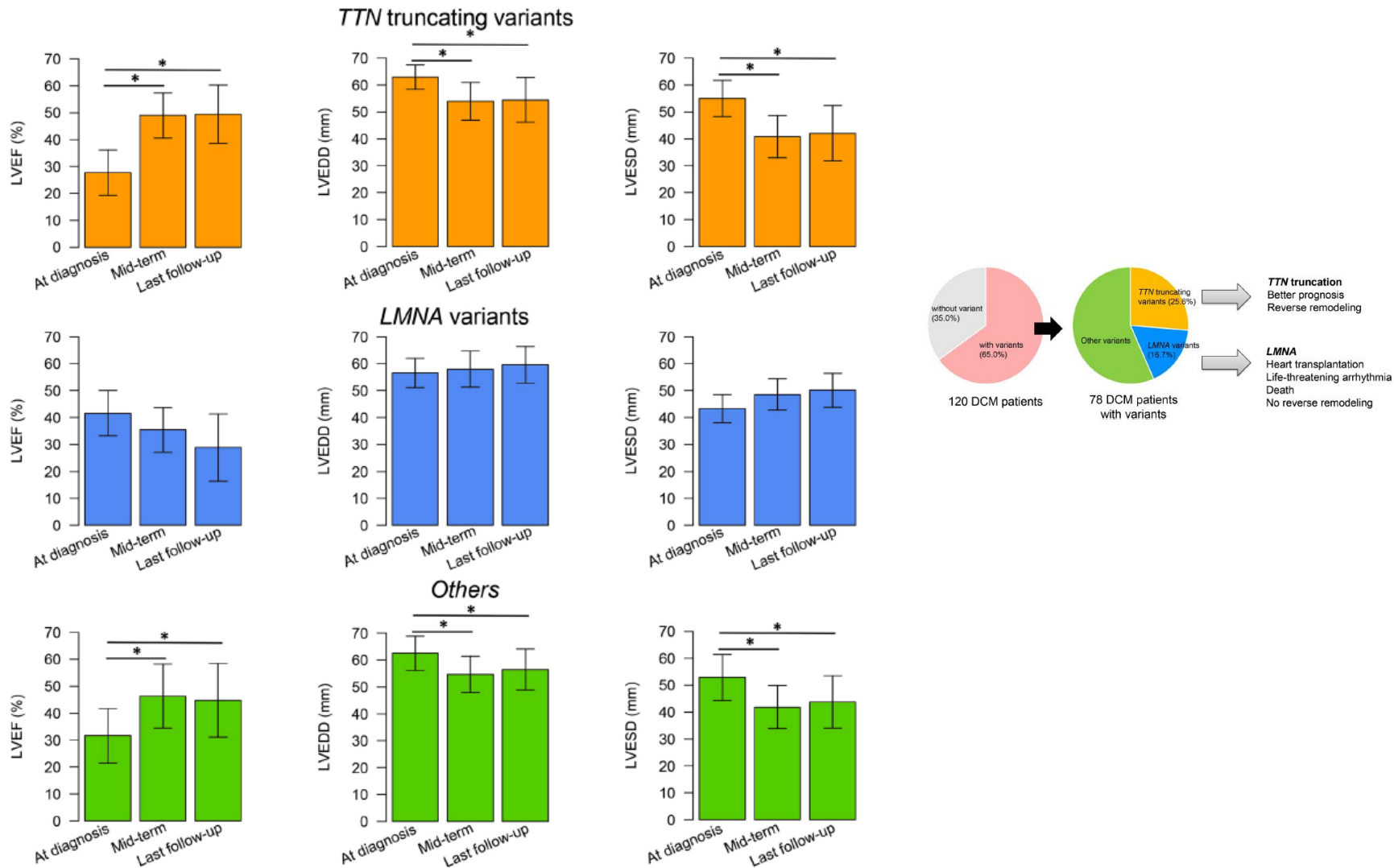
Milos Kubanek, MD, PhD,* Marek Sramko, MD,† Jana Maluskova, MD,‡ Dana Kautznerova, MD,§ Jiri Weichet, MD, PhD,* Petr Lupinek, MD, PhD,* Jana Vrbka, MD,* Ivan Malek, MD, PhD,* Josef Kautzner, MD, PhD*

Prague, Czech Republic

- Objectives** This study aimed to evaluate the performance of cardiac magnetic resonance (CMR), cardiac biomarkers, and endomyocardial biopsy (EMB) results to predict left ventricular reverse remodeling (LVRR) in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy (DCM).
- Background** LVRR is a marker of a favorable prognosis in individuals with recent-onset DCM. We used the aforementioned novel methods of prognostication to predict this event.
- Methods** A total of 44 consecutive patients with recent-onset DCM underwent at baseline CMR, measurement of biomarkers and EMB together with conventional methods, including cardiopulmonary exercise testing and echocardiography. Measurement of B-type natriuretic peptide (BNP) and the cardiological examination were repeated at 3, 6, and 12 months. CMR was repeated at 12 months. LVRR was defined as an absolute increase in left ventricular ejection fraction from $\geq 10\%$ to a final value of $> 35\%$ accompanied by a decrease in left ventricular end-diastolic dimension $\geq 10\%$ at 12 months of follow-up.
- Results** LVRR was observed in 20 individuals (45%) at 12 months. At baseline, a lower extent of late gadolinium enhancement (odds ratio [OR]: 0.67 [95% confidence interval (CI): 0.50 to 0.90]; $p = 0.008$) and a higher myocardial edema ratio (OR: 1.45 [95% CI: 1.04 to 2.02]; $p = 0.027$) measured by CMR were independent predictors of LVRR. At 3 months, the latest BNP plasma level (OR: 0.14 [95% CI: 0.02 to 0.94] per log BNP; $p = 0.047$) was the strongest predictor of LVRR.
- Conclusions** Both CMR and serial BNP testing provide a better prediction of LVRR in recent-onset DCM than EMB results, other biomarkers, and the conventional methods of follow-up. (J Am Coll Cardiol 2013;61:54–63) © 2013 by the American College of Cardiology Foundation

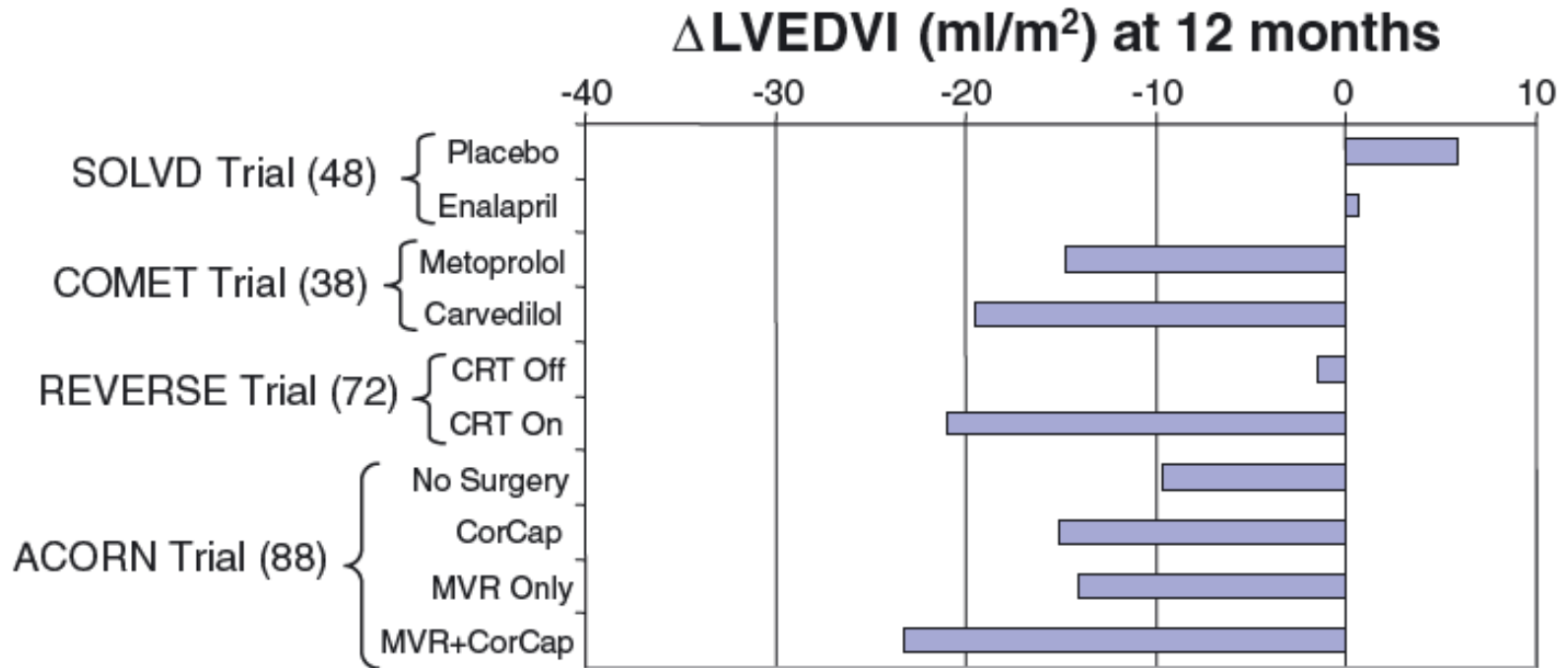
Faktory ovlivňující reverzní remodelaci ?

Genetické pozadí



Faktory ovlivňující reverzní remodelaci u DKMP ?

Farmakoterapie, CRT



Hellawell, JL Cardiovasc Therap 2012

ACEi, BB, MRA

Resynchronizační léčba (CRT)

Korekce MiR



Částečná reverzní remodelace

Vysazení medikace, ztráta CRT vede k recidivě srdeč. selhání a ústupu LVRR

Moon J, Can J Cardiol, 2009

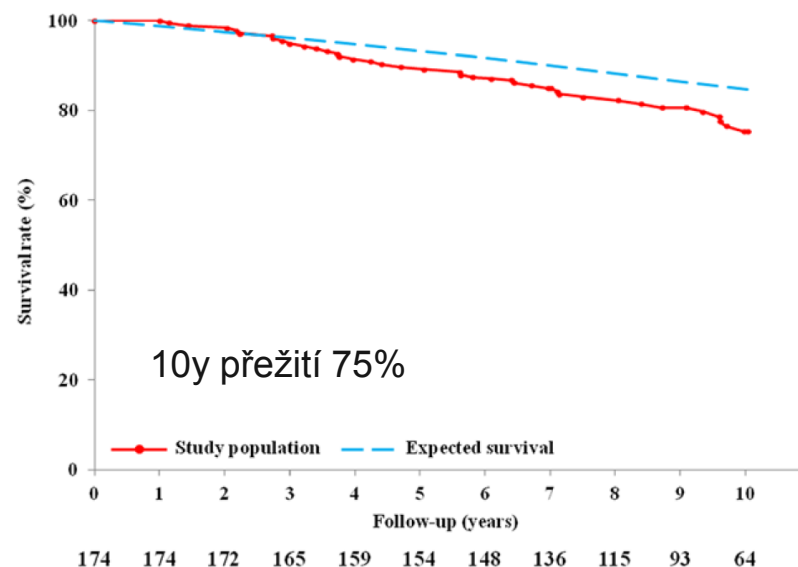
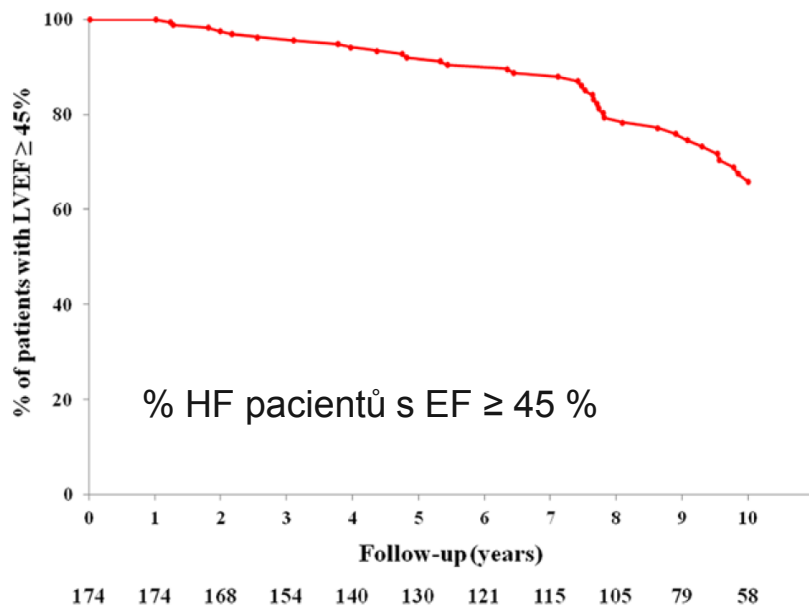
Waagstein F, Circ, 1989

HF se zlepšenou HF – dlouhodobý osud

174 konsekutivních HF pacientů se zlepšenou EF ($\geq 45\%$) po zavedení ACEi a BB terapie
median f-u: 9.2 let

Po 8 letech, u **26% došlo znovu k poklesu EF**

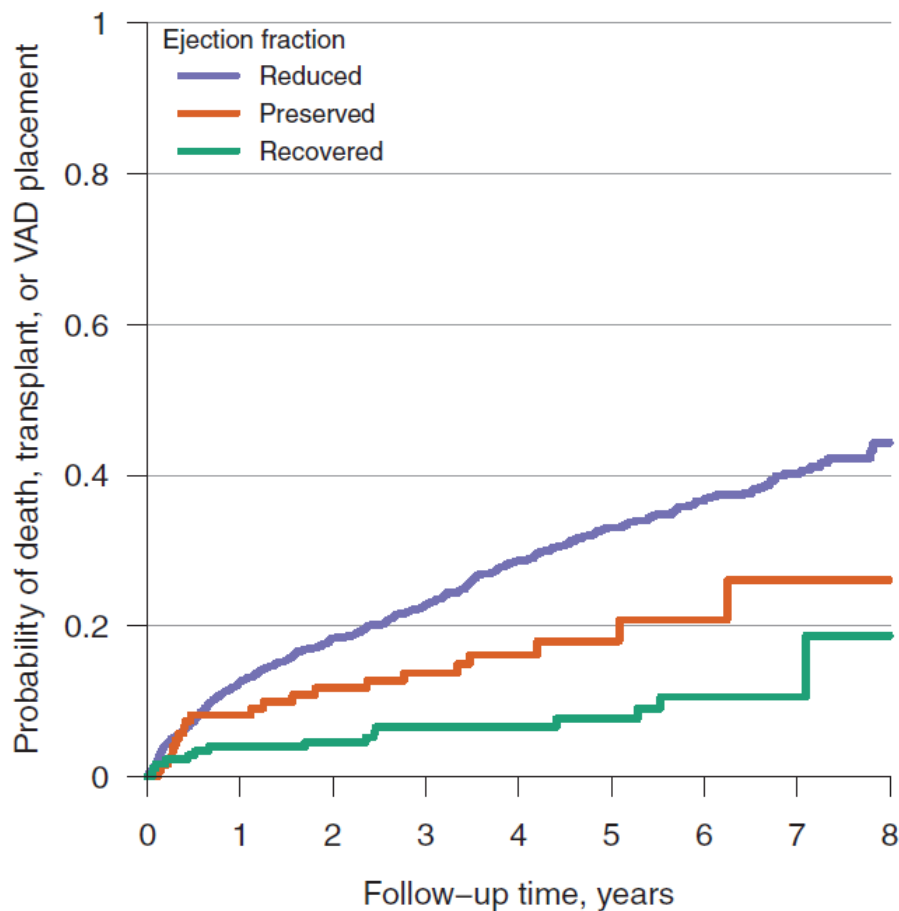
Pokles EF spojen se zvýšenou KV mortalitou (22% vs 4%)



Nutnost dlouhodobého sledování i po zlepšení EF LK !
Echokardiografické kontroly (indikace ICD, CRT...)

HF se zlepšenou HF – dlouhodobý osud

Penn Heart Failure Study (PHFS), n= 1821, 62% persistent HFpEF, 27% persistent HFrEF, 57% HF se zlepšenou EF (dříve HFrEF, nyní $\geq 45\%$)



HF pacienti se zlepšenou EF mají perzistující riziko KV událostí a mají neurohumorální aktivaci

Zlešení EF \neq normalizace rizika

Nutnost pokračovat zavedení terapii

Stabilita reverzní remodelace u DKMP: z dlouhodobé perspektivy

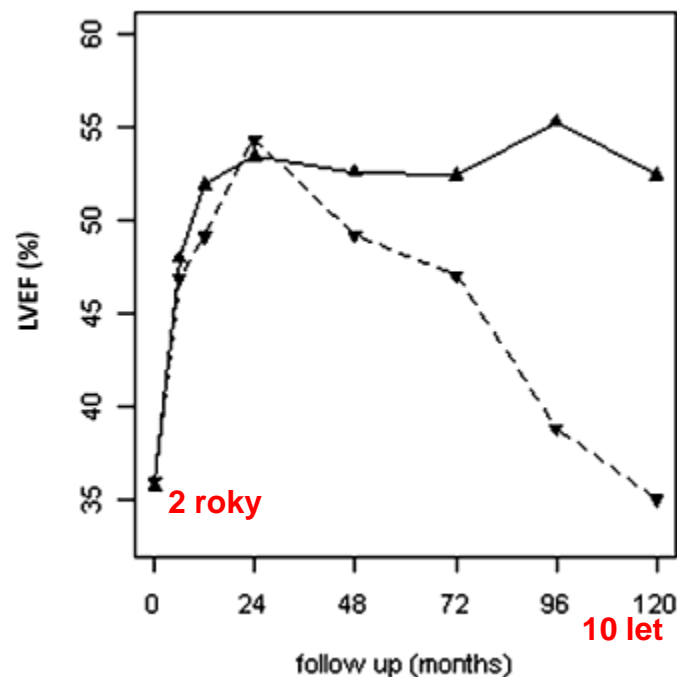
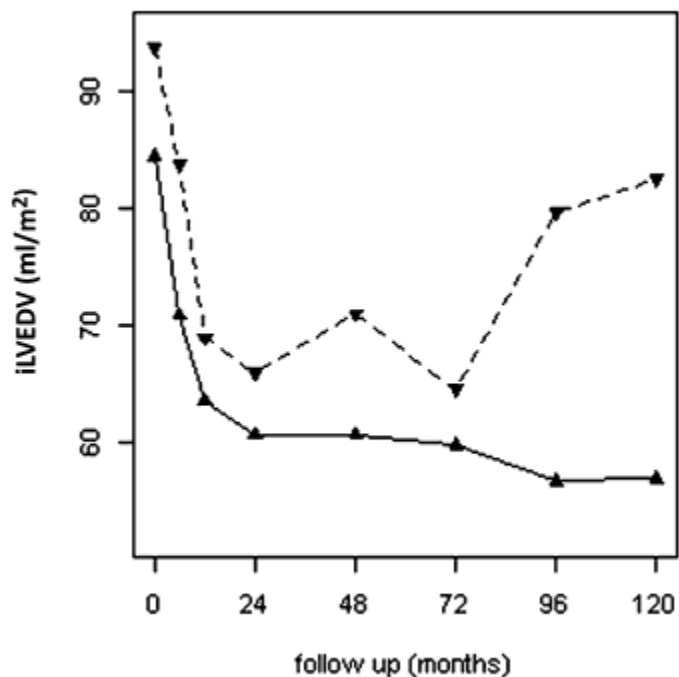
408 pacientů s DKMP (Heart Muscle Disease Registry, Tirste)

po zavedení terapie, po 2 letech u 63 (12%) kompletní reverzní remodelace (EF > 50, LVEDD 33 mm/m²) („super-responders“)

ale echo a klinický f-u po 10 letech:

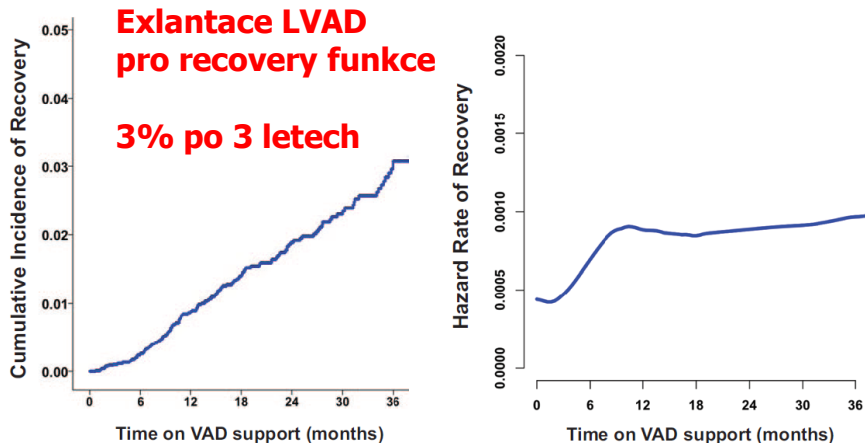
u 37% super-respondérů došlo k opětovnému poklesu EF a dilataci LK

u 5% úmrtí nebo Tx



Faktory ovlivňující reverzní remodelaci ? Unloading pomocí LVAD

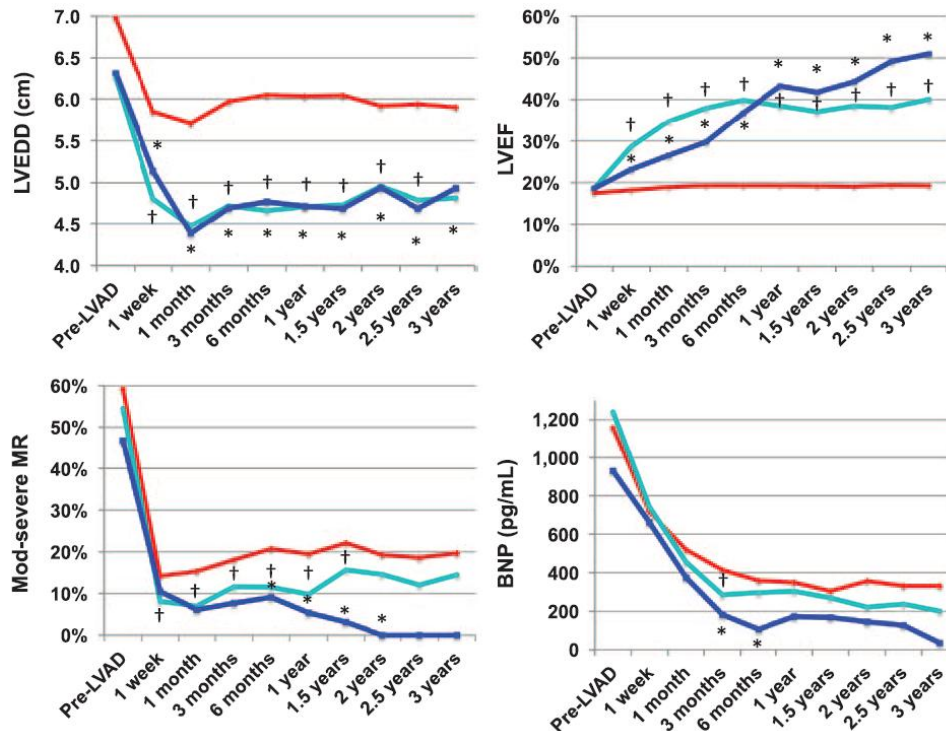
N=13 454, INTERMACS



Recovery funkce LK umožňující explantaci LVAD, je vzácné (3% po 3 letech), ale existuje

Ale 9% má podobný klinický profil a remodelaci a nejsou explantováni (parciální recovery ?)

- potenciál ke zlepšení
 - agresivní farmakoterapie ChSS
 - aktivní pátrání po recovery
 - standartizovaná kritéria explantace



- bez recovery na LVAD (n=13 291)
- parciální recovery, bez explantace LVAD (n=761)
- recovery, explantace LVAD (n=163)

Topkara V, Circ HF 2016

Faktory ovlivňující reverzní remodelaci ?

Prediktory recovery na LVAD

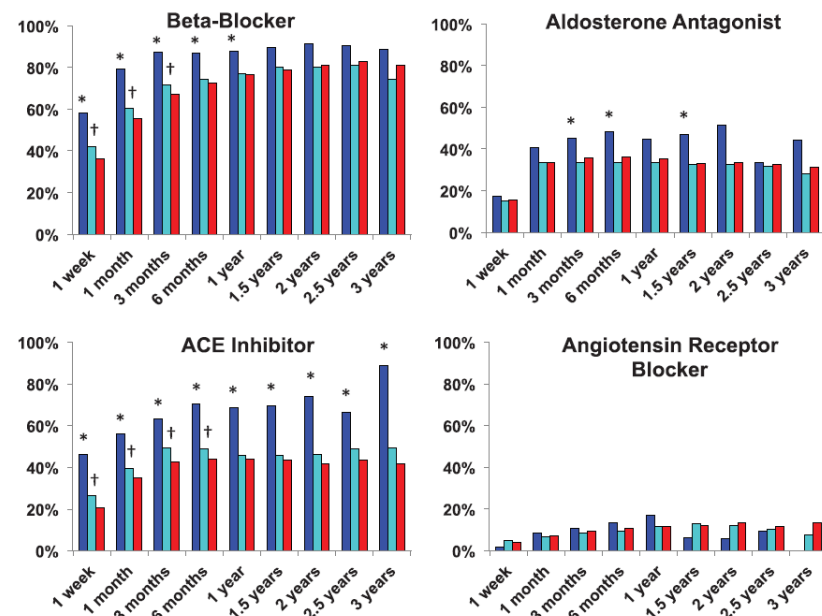
Parameter	Estimate	SE	P Value	OR (95% CI)
Complete recovery				
Age <50 y	0.914	0.305	0.003	2.493 (1.371–4.534)
Nonischemic etiology	1.688	0.336	<0.001	5.407 (2.799–10.444)
Time since cardiac diagnosis <2 y	1.224	0.245	<0.001	3.400 (2.105–5.492)
Sub-optimal HF therapy (pre-LVAD)	0.806	0.243	0.001	2.239 (1.392–3.602)
LVEDD <6.5 cm	0.519	0.224	0.021	1.681 (1.083–2.610)
PASP <50 mm Hg	0.696	0.258	0.007	2.005 (1.210–3.323)
BUN <30 mg/dL	1.193	0.343	0.001	3.297 (1.684–6.457)
Axial-flow device	2.034	0.592	0.001	7.643 (2.395–24.396)

Recovery nejčastěji u:

akutní myokarditidy
peripartální KMP a
adriamycinové toxicity

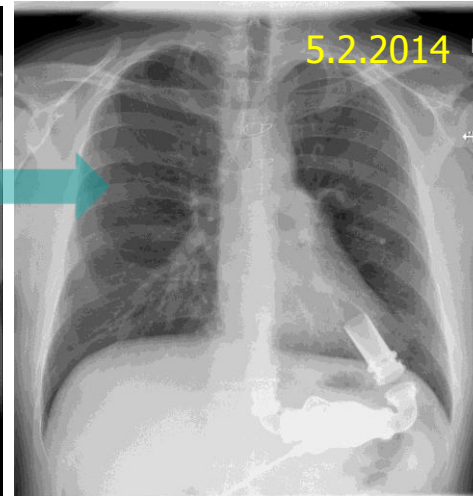
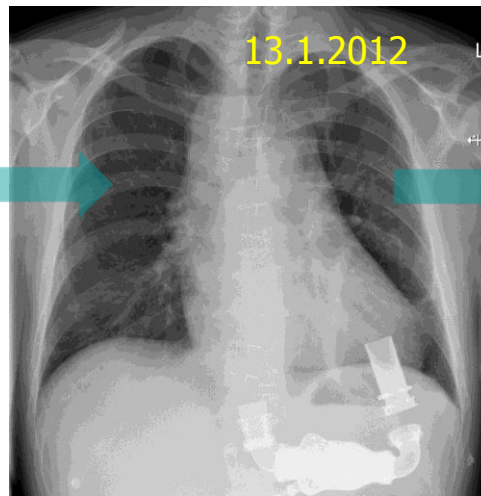
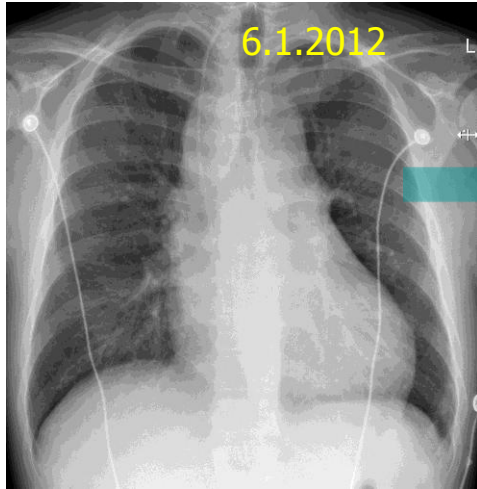
Farmakoterapie během LVAD
podporuje recovery

Dlouhodobý osud pacientů po
Explantaci LVAD pro recovery
nejasný



Dlouhodobý osud pacientů po recovery na LVAD ? čas bez nutnosti Tx se počítá !

T.P. *1979 Dg DKMP a m.Hodgkin



LVEDd: 70 mm, EF < 20%
MiR 4/4, RVD 2/4, TR 4/4
BNP: 1900 pg/ml, NYHA IV

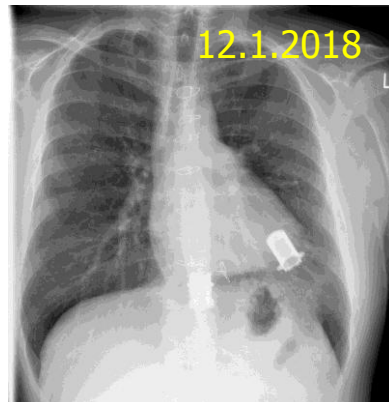
LVAD HM II + TVP

Chemoterapie a kompletní
hematolog. remise

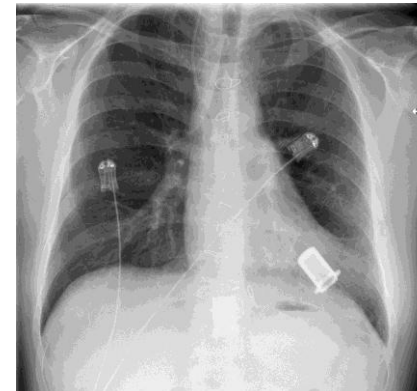
Při 6000 ot/min (0 flow)
LVEDd: 47 mm, EF 45 %
MiR 2/4, RVD 1/4, TR 1/4
BNP: 43 pg/ml, NYHA I



**Explantace
HM II**

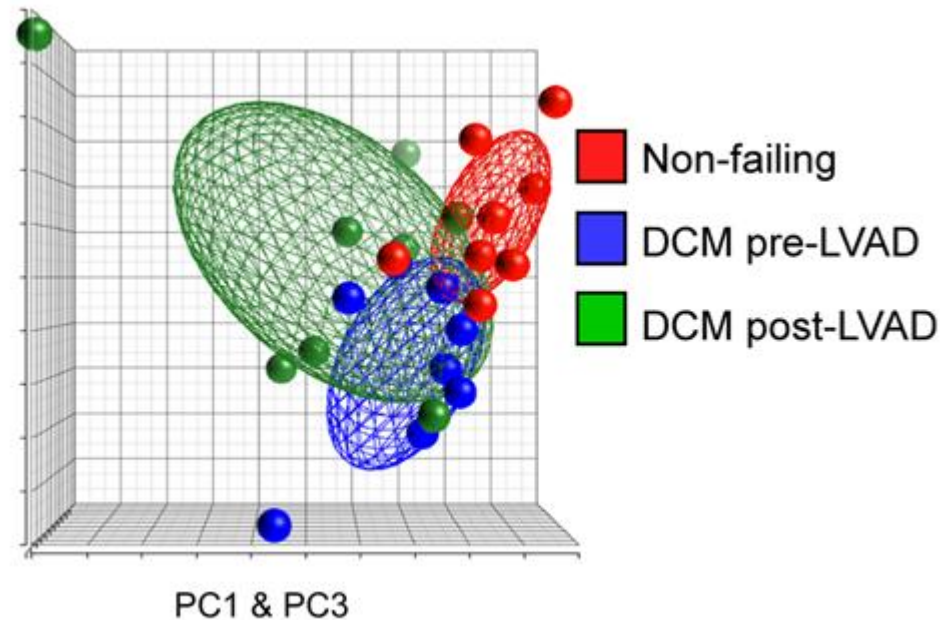
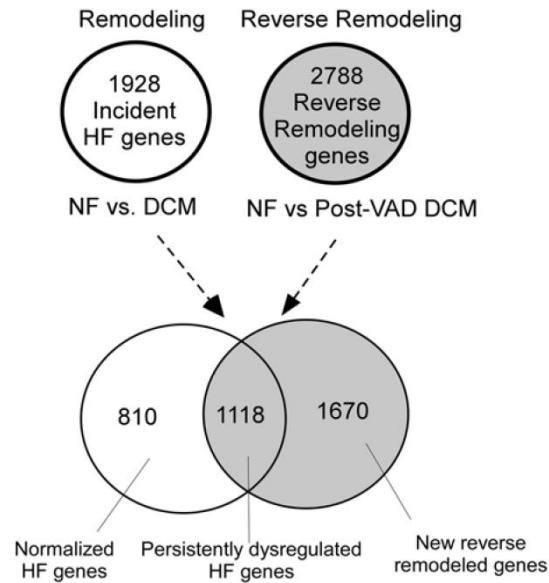


LVEDd: 62 mm, EF 40 %
MiR 2/4, TR 1/4
BNP: 251 pg/ml,
NYHA I-II



Diskordance mezi reverzní remodelací LK a genovou expresí v myokardu na LVAD

Vzorky myokardu kontrol (NF, 8) a DKMP pacientů před (n=8) a po LVAD (explantace při Tx, n=8 Párové vzorky), analýza genových expresních profilů

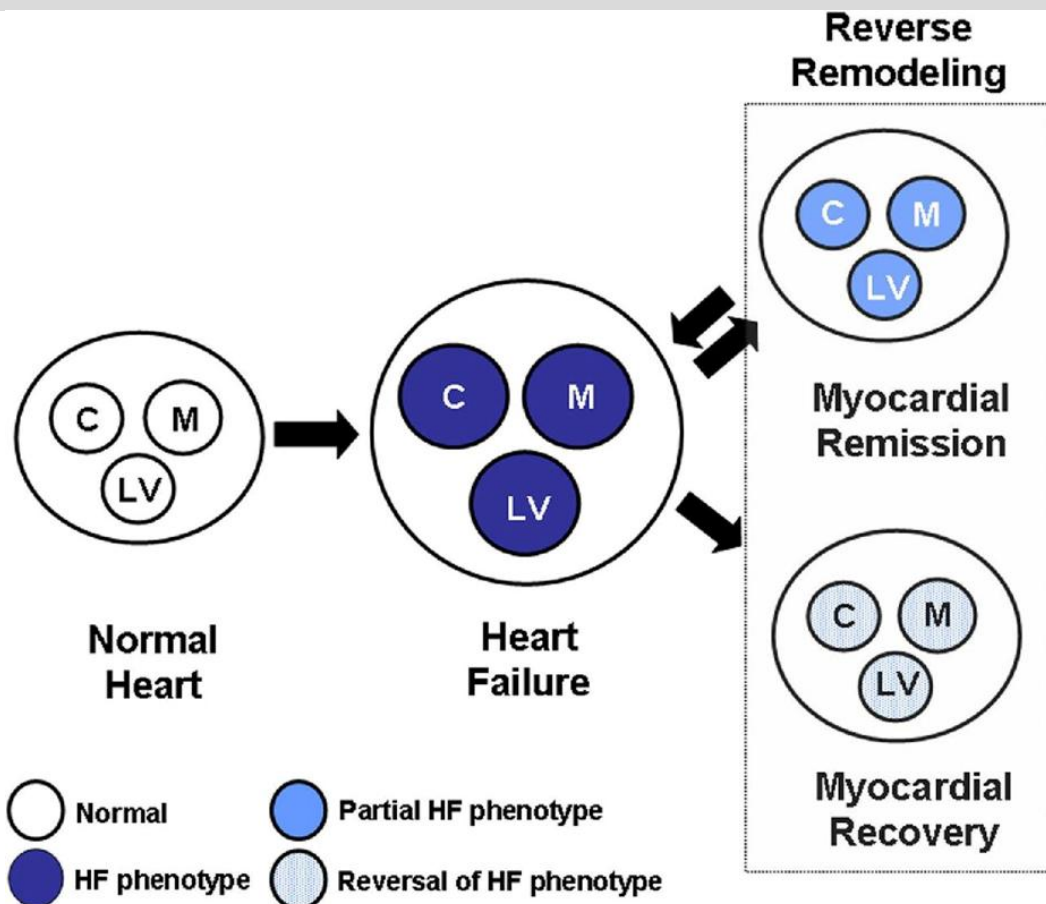


I přes „unloading“ a zlepšení systol. funkce LK a ustupu srdeční selhání, zčásti přetrvává genový program srdečního selhání LVAD (bariéra pro kompletní recovery ?)

Unloading: zlepšení Ca sensitivity
ústup hypertrofie kardiomyocytů
zvýšená kapilarizace
ale: přetrvávající změny ECM (SPARC) a fibróza

Topkara, Mann JCI insight 2017

U některých pacientů může dojít ke kompletnímu zotavení myokardu (recovery)



Daleko častější je
částečné zotavení myokardu
REMISE (s rizikem relapsu)

abnormální exprese genů
snížený myokardiální strain
persistující fibróza

RECOVERY - vzácné
Normalizace na úrovni

kardiomyocytu (C),
Kompozice myokardu (M)
Velikosti a funkce komory (LV)

Závěry

Po zavedení účinné farmakoterapie, CRT či LVAD dochází k reverzní remodelaci LK různého stupně

Faktory spojené s remodelací:

krátké trvání HF, neischemická etiologie (DKMP), genotyp (titin), absence fibrózy

Pacienti s anamnézou systolické dysfunkce a zlepšené EF představují hlavní část kategorie HFmrEF (EF 40-50%)

Vzácněji může dojít ke kompletnímu ústupu projevů ChSS, normalizaci funkce a velikosti LK s normalizací tkáňové kompozice myokardu - „recovery“

Osud pacientů s recovery nejasný, nadále mají vyšší KV události (HF, SCD)

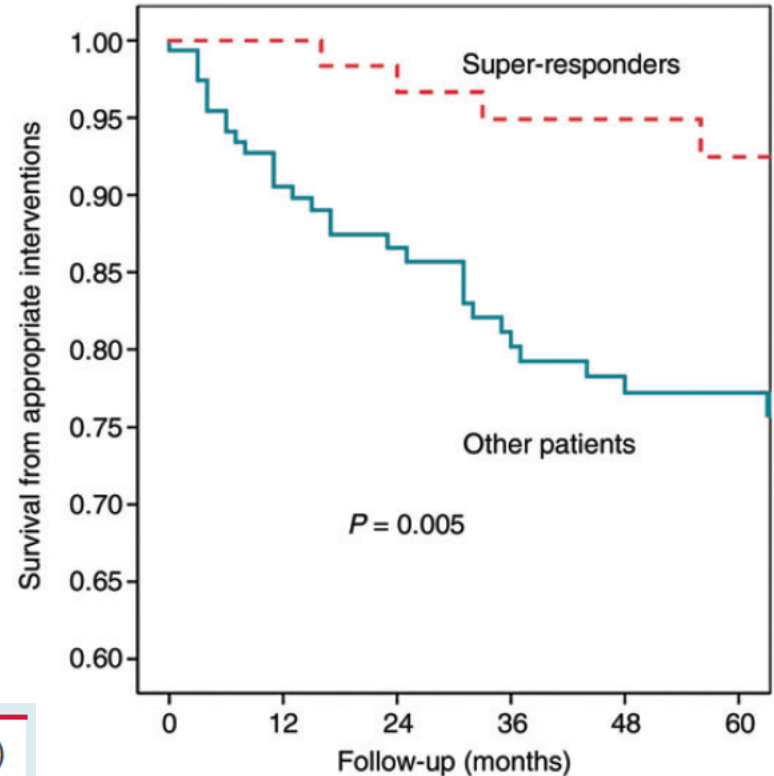
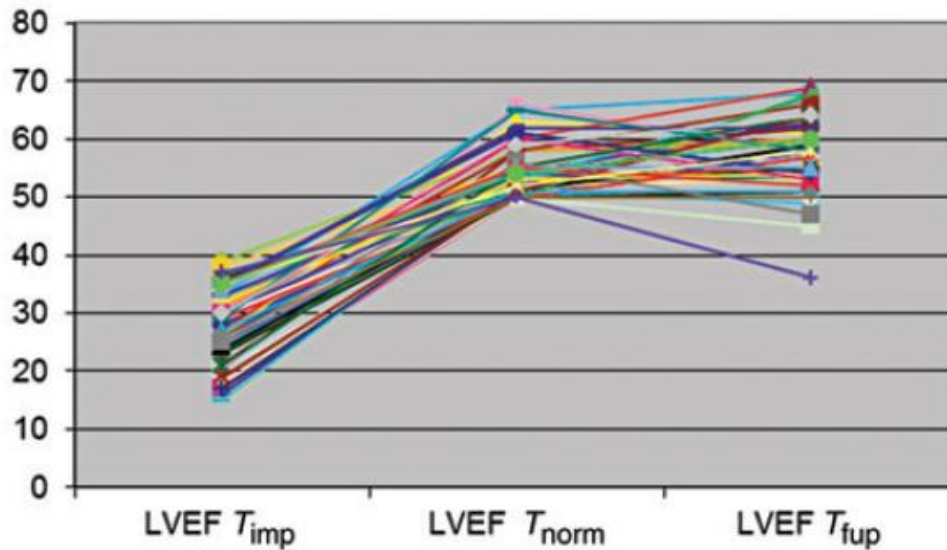
Měli bychom spíše používat pojem REMISE-RELAPS

Pacienti po epizodě selhání a se zlepšením EF: nevysazovat medikaci dlouhodobá (doživotní?) dispenzarizace, echokardiografické kontroly

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Dlouhodobý osud super-respondérů CRT



Patients with cardiovascular events	8 (13%)
Interval between implant and cardiac event (months)	46 ± 28
Hospitalization for heart failure	2 (3%)
Appropriate interventions in patients with CRT-D (n = 53)	6 (11%)
Interval between implant and first appropriate CRT-D intervention (months)	40 ± 29
All-cause mortality	4 (6%)