

KARDIOMYOPATIE A SRDEČNÍ SELHÁNÍ

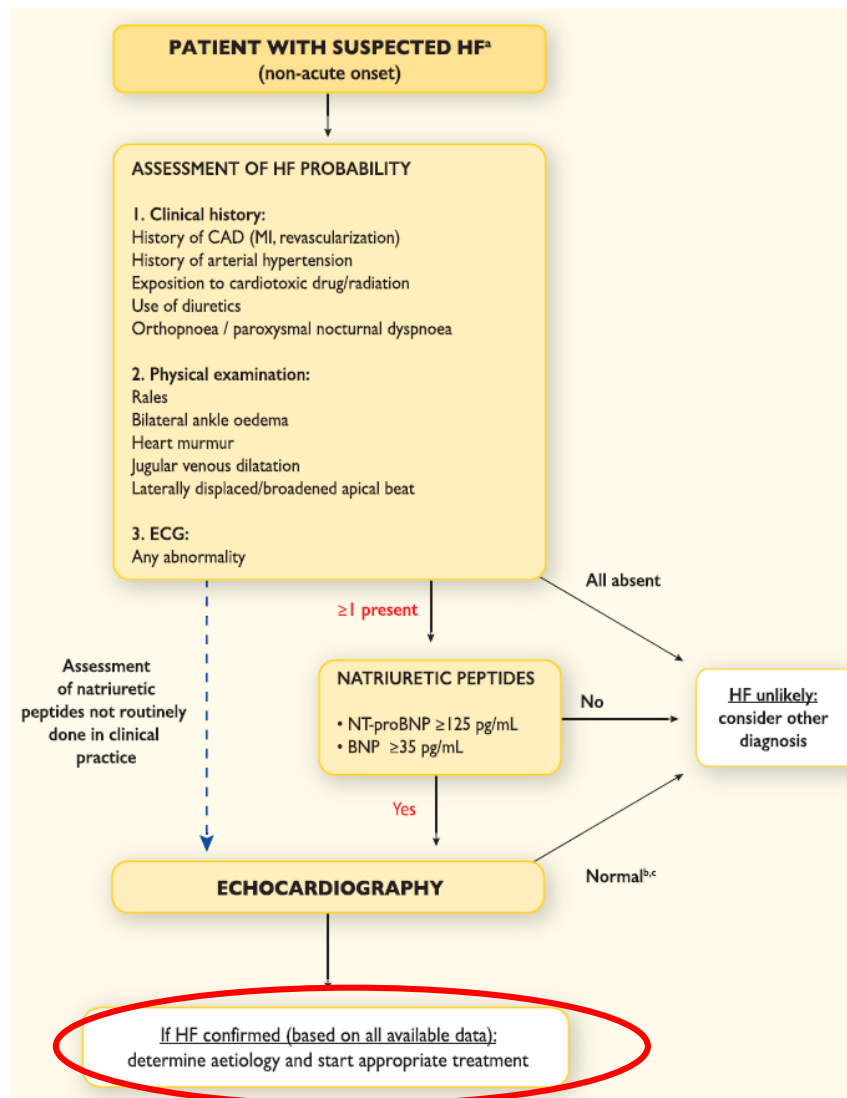
Jan Krejčí



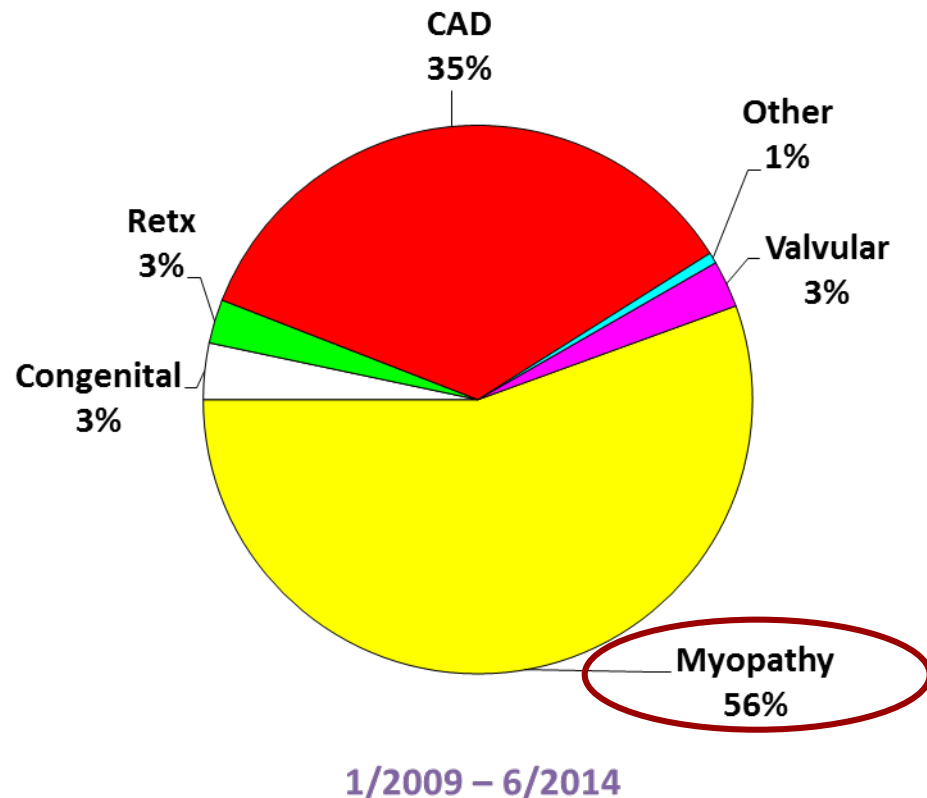
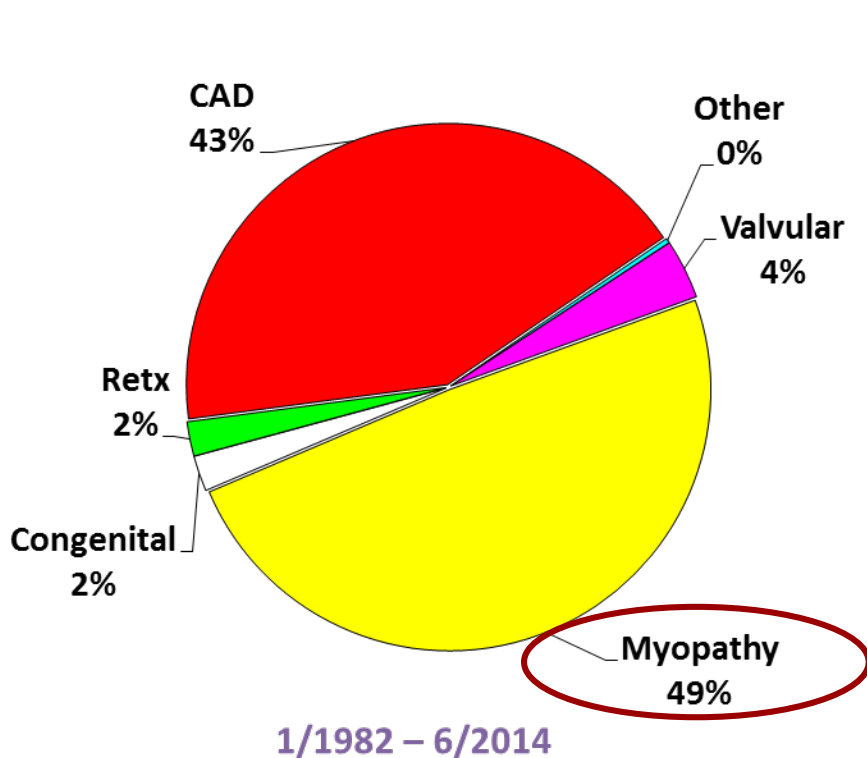
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

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



Adult Heart Transplants Diagnosis



Neischemické KMP

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases

Perry Elliott, Bert Andersson, Eloisa Arbustini, Zofia Bilinska, Franco Cecchi, Philippe Charron, Olivier Dubourg, Uwe Kühl, Bernhard Maisch, William J. McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Claudio Rapezzi, Petar Seferovic, Luigi Tavazzi, and Andre Keren*

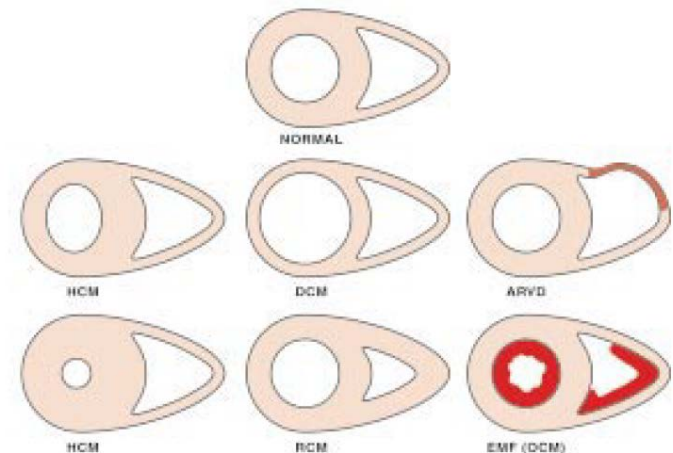
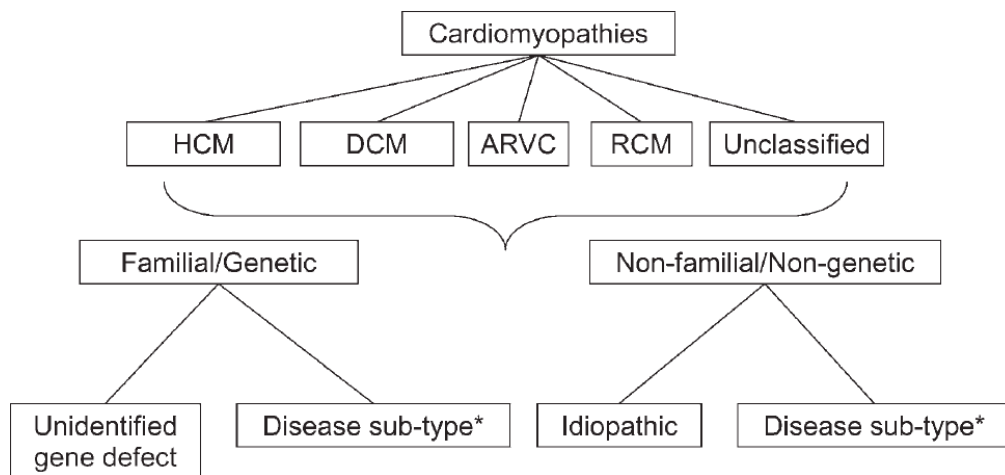


Table 1 Examples of different diseases that cause cardiomyopathies

| | HCM | DCM | ARVC | RCM | Unclassified |
|--------------|--|--|---|---|--|
| Familial | <ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations <ul style="list-style-type: none"> β myosin heavy chain Cardiac myosin binding protein C Cardiac troponin I Troponin-T α-tropomyosin Essential myosin light chain Regulatory myosin light chain Cardiac actin α-myosin heavy chain Titin Troponin C Muscle LIM protein Glycogen storage disease (e.g. Pompe; PRKAG2, Forbes', Danon) Lysosomal storage diseases (e.g. Anderson–Fabry, Hurler's) Disorders of fatty acid metabolism Carnitine deficiency Phosphorylase B kinase deficiency Mitochondrial cytopathies Syndromic HCM <ul style="list-style-type: none"> Noonan's syndrome LEOPARD syndrome Friedreich's ataxia Beckwith–Wiedemann syndrome Swyer's syndrome Other <ul style="list-style-type: none"> Phospholamban promoter Familial amyloid | <ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations (see HCM) Z-band <ul style="list-style-type: none"> Muscle LIM protein TCAP Cytoskeletal genes <ul style="list-style-type: none"> Dystrophin Desmin Metavinculin Sarcoglycan complex CRYAB Epicardin Nuclear membrane <ul style="list-style-type: none"> Lamin A/C Emerin Mildly dilated CM Intercalated disc protein mutations (see ARVC) Mitochondrial cytopathy | <ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Intercalated disc protein mutations <ul style="list-style-type: none"> Plakoglobin Desmoplakin Plakophilin 2 Desmoglein 2 Desmocollin 2 Cardiac ryanodine receptor (RyR2) Transforming growth factor-β3 (TGFβ3) | <ul style="list-style-type: none"> Familial, unknown gene Sarcomeric protein mutations <ul style="list-style-type: none"> Troponin I (RCM +/- HCM) Essential light chain of myosin Familial amyloidosis <ul style="list-style-type: none"> Transthyretin (RCM + neuropathy) Apolipoprotein (RCM + nephropathy) Desminopathy <ul style="list-style-type: none"> Pseuxanthoma elasticum Haemochromatosis Anderson–Fabry disease Glycogen storage disease | <ul style="list-style-type: none"> Left ventricular non-compaction Barth syndrome Lamin A/C ZASP α-dystrobrevin |
| Non-familial | <ul style="list-style-type: none"> Obesity Infants of diabetic mothers Athletic training Amyloid (AL/prealbumin) | <ul style="list-style-type: none"> Myocarditis (infective/toxic/immune) Kawasaki disease Eosinophilic (Churg Strauss syndrome) Viral persistence Drugs Pregnancy Endocrine Nutritional — thiamine, carnitine, selenium, hypophosphataemia, hypocalcaemia Alcohol Tachycardiomyopathy | <ul style="list-style-type: none"> Inflammation? | <ul style="list-style-type: none"> Amyloid (AL/prealbumin) Scleroderma Endomyocardial fibrosis <ul style="list-style-type: none"> Hypereosinophilic syndrome Idiopathic Chromosomal cause Drugs (serotonin, methysergide, ergotamine, mercurial agents, busulfan) Carcinoid heart disease Metastatic cancers Radiation Drugs (anthracyclines) | <ul style="list-style-type: none"> Tako Tsubo cardiomyopathy |



Diagnostika KMP

HKMP

DKMP

ARVC

RKMP

Neklasifikované KMP

EKG, Holterovo monit. EKG, ergometrie, ECHO, SKG, EMB, PK, EFV,
MRI, CT, scintigrafie, PET...

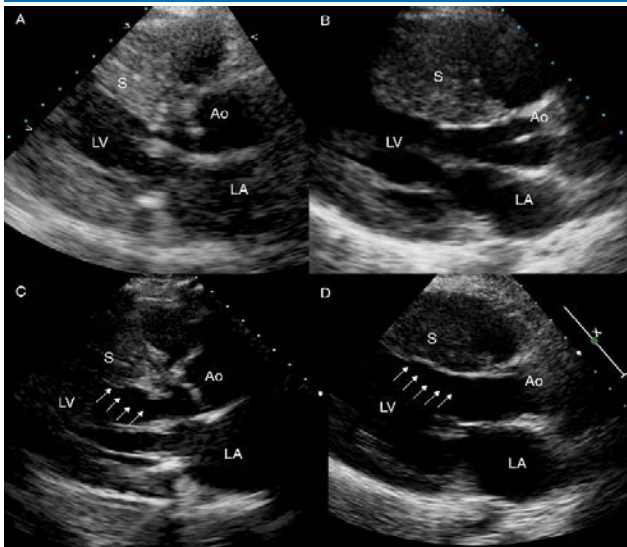
genetická diagnostika

Terapie se může zásadně lišit i u stavů
s morfologicky shodným obrazem !

Nejčastější KMP s prevalencí 0,2% (1:500)

Jde o specifické onemocnění myokardu nebo „primární“ KMP?

Sarkomerická HKMP



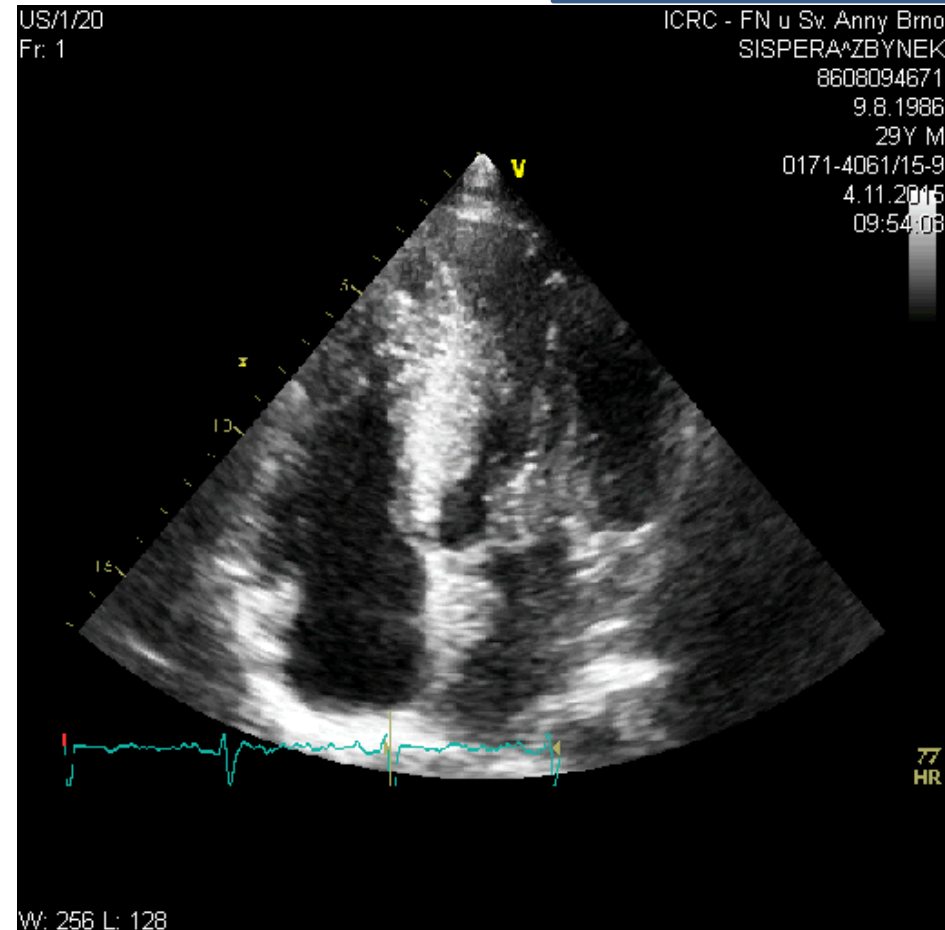
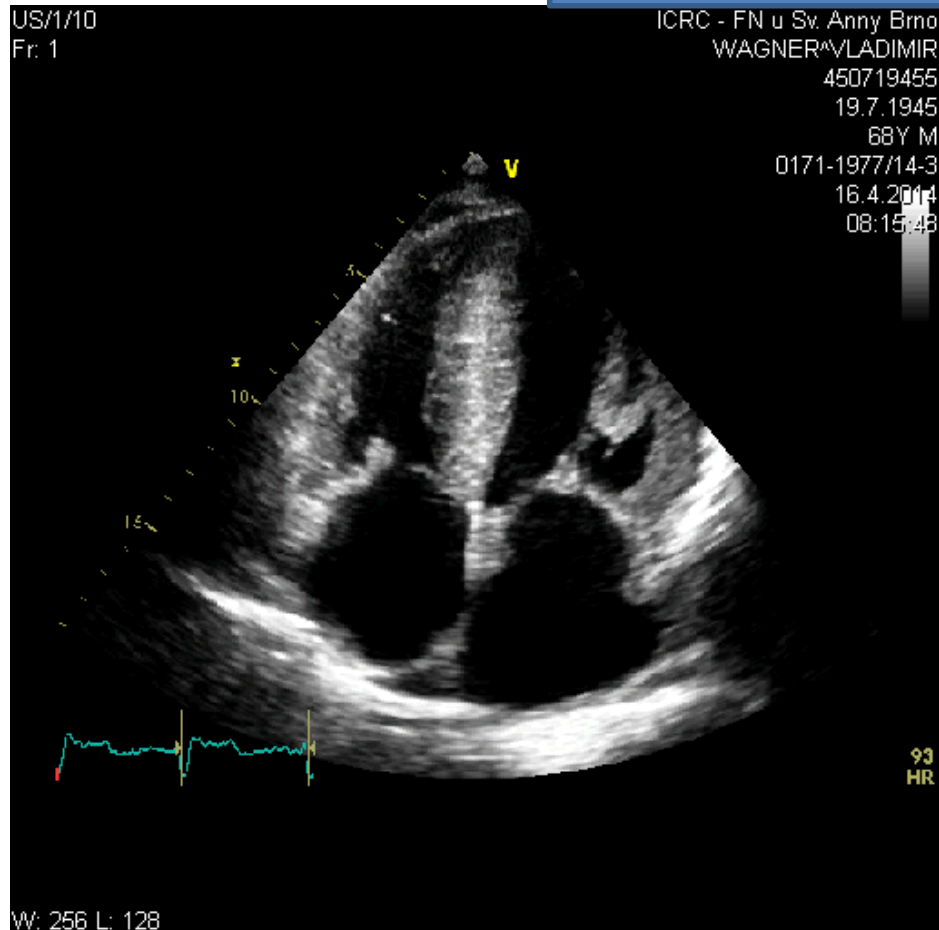
srdeční amyloidóza



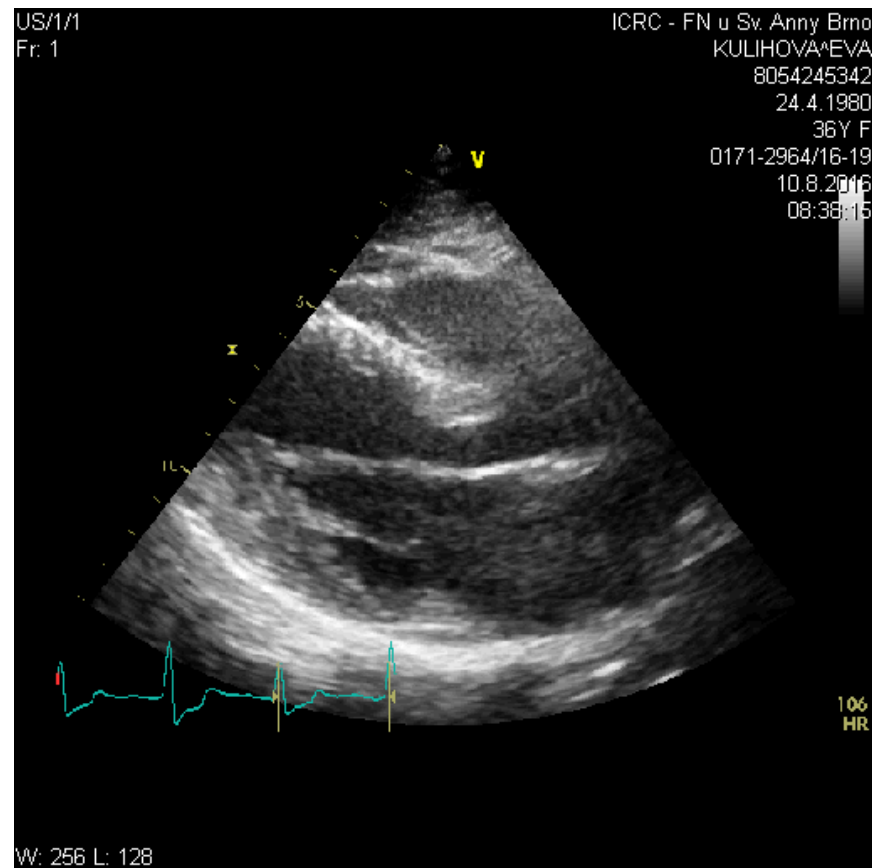
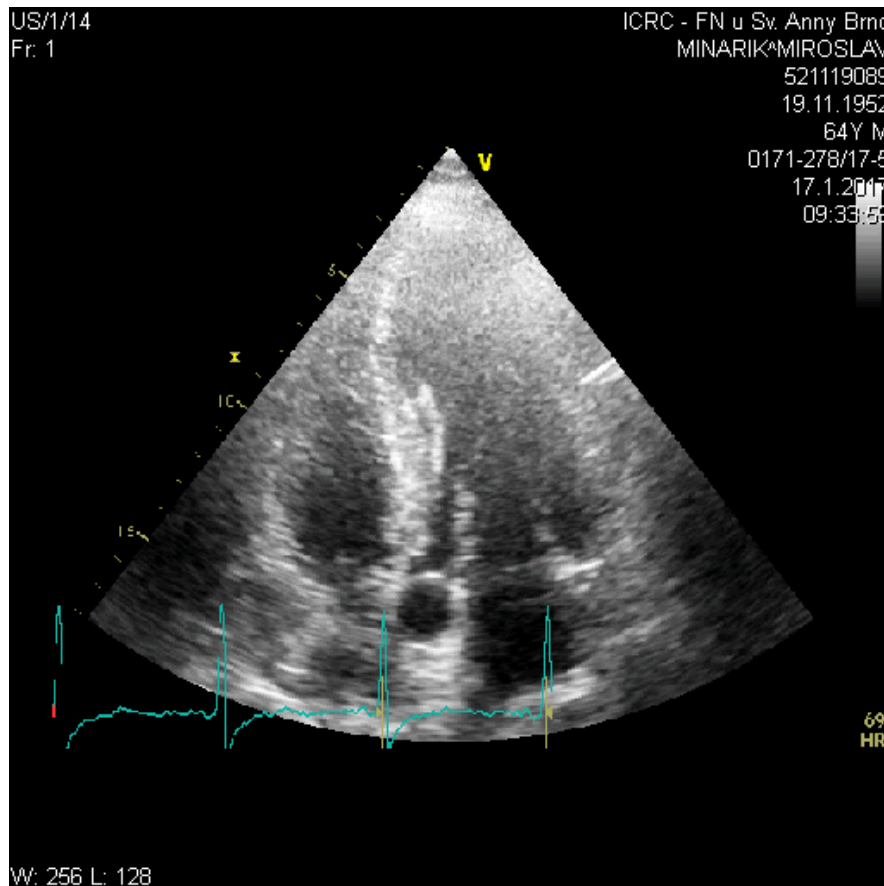
Dif. dg. HKMP

Srdeční
amyloidóza

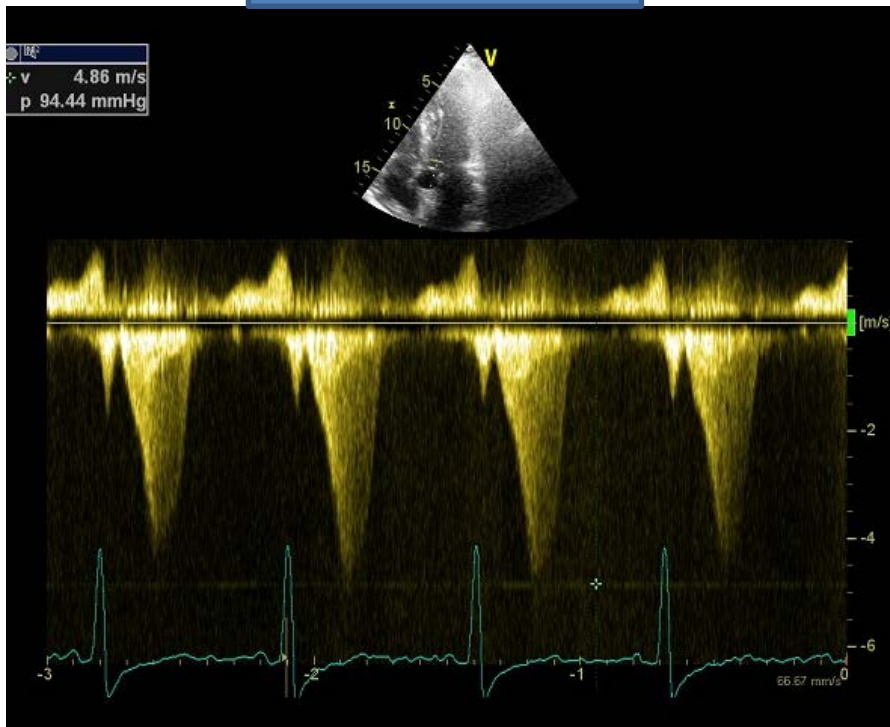
Sarkomerická
HCM



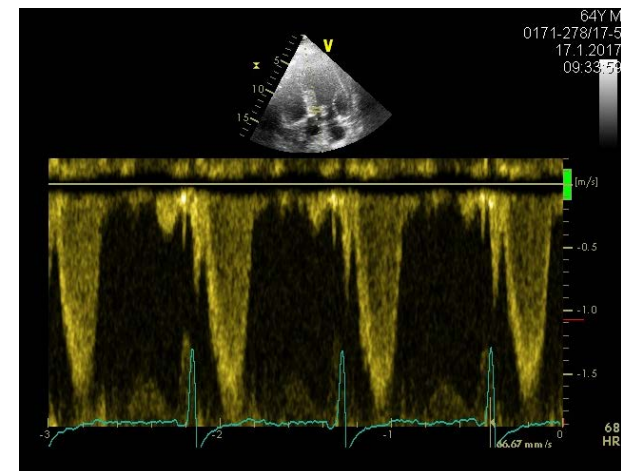
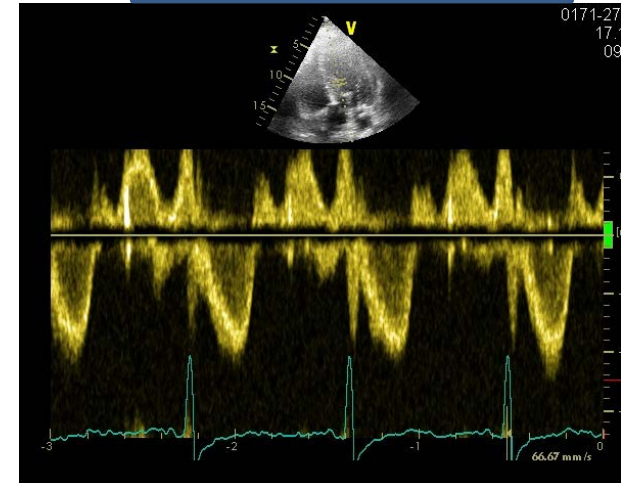
Sarkomerická HOKMP



Gradient v LVOT CW Doppler

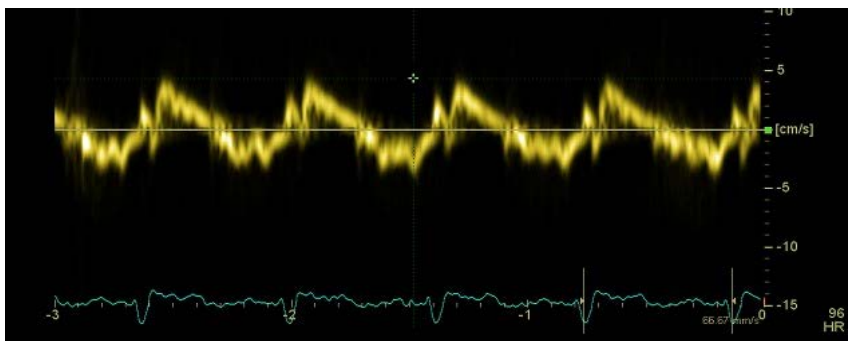
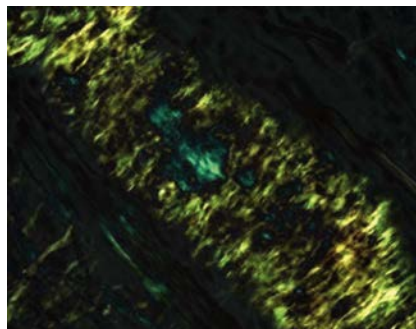
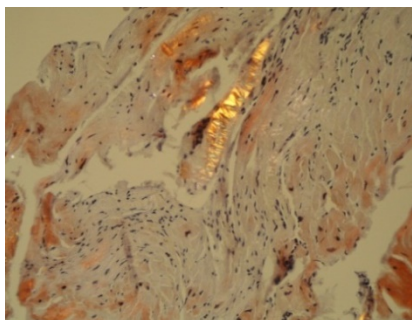


Lokalizace obstrukce PW Doppler



Diferenciální diagnostika amyloidóz

- AL amyloidóza (AL-A) - lehké řetězce IgG (nejčastěji lambda)
- Familiární amyloidóza (mATTR) – mutovaný transthyretin
- Senilní amyloidóza (wtATTR) – nemutovaný transthyretin



- **AL-A**
- hematologická léčba (vč. ASCT)
- **ATTR**
- wtATTR nebo mATTR?
- tafamidis, transplantace jater

ATTR (transthyretinová A)

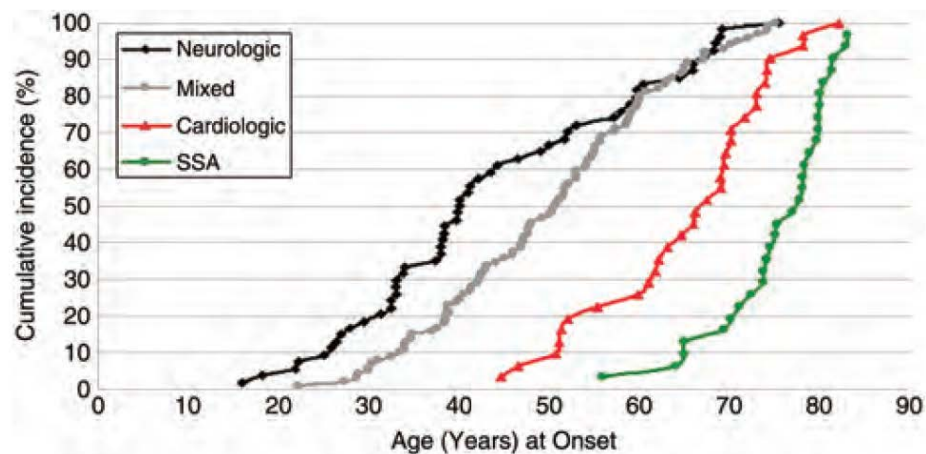
- **mutovaný transthyretin mATTR (familiární A)**

- dřívější manifestace, endemické oblasti, izolovaně kardiální postižení méně časté (systémové onemocnění)

- **nemutovaný transthyretin wtATTR (senilní A)**

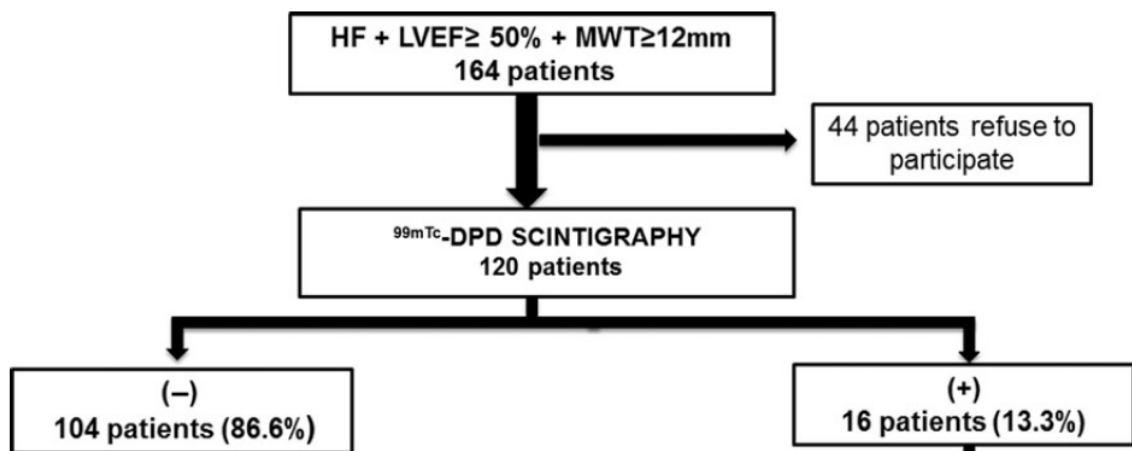
- starší nemocní (> 65 let), muži, izolované kardiální postižení

Se stárnutím populace a zlepšením diagnostiky (MRI) narůstá výskyt ATTR !

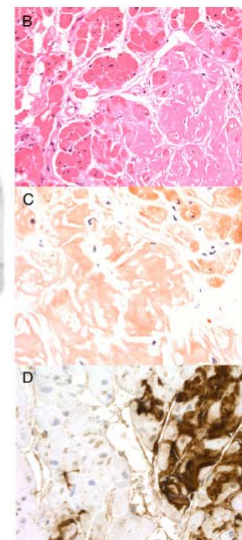
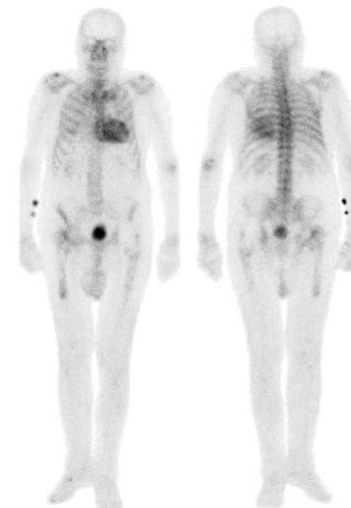
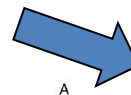


Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction

Esther González-López¹, Maria Gallego-Delgado¹, Gonzalo Guzzo-Merello¹, F. Javier de Haro-del Moral², Marta Cobo-Marcos¹, Carolina Robles¹, Belén Bornstein^{3,4,5}, Clara Salas⁶, Enrique Lara-Pezzi⁷, Luis Alonso-Pulpon¹, and Pablo Garcia-Pavia^{1,7*}



- Senilní amyloidóza (wtATTR) může být častou příčinou HFpEF u starších jedinců
- Vyskytovala se u 13% nad 60 let
- **Pod-diagnostikovaná v populaci!**

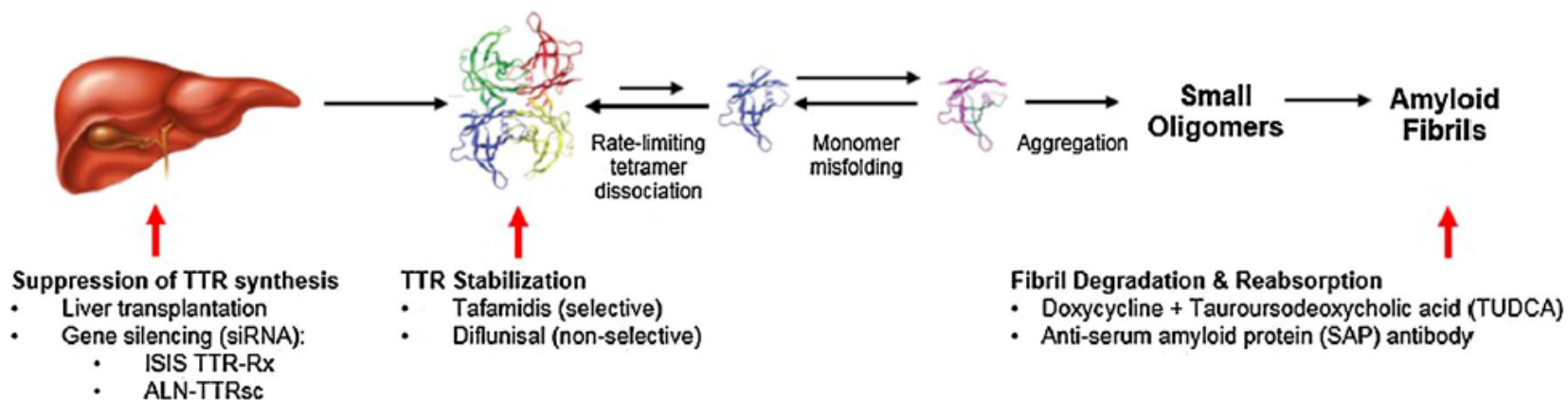


- aktuálně pouze podpůrná léčba SS
- nové terapeutické koncepty ve fázi klinického testování

Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs

Adam Castaño · Brian M. Drachman ·
Daniel Judge · Mathew S. Maurer

Heart Fail Rev (2015) 20:163–178





B3461028

ATTR-ACT

TRANSTHRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY

- **Tafamidis se osvědčil v léčbě TTR neuropatie**
- **stabilizuje tetramerickou strukturu transthyretinu, čímž zabraňuje tvorbě amyloidních fibril**
- **bude účinný i u ATTR-CMP ?**
- **...možnost kauzální terapie ATTR-CMP!**

Clinical Study Outline

A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM)

| | |
|-------------------------------------|---|
| Candidate Project Short Description | Tafamidis for Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM) |
| Study Number/Name | B3461028 |
| Phase of Development | Phase 3 |
| Projected Timeline | Start (First Subject First Visit) : 9 December 2013 End (Last Subject Last Visit) : 5 September 2017 |

Study Objective(s)

The objective of this study is to determine the efficacy, safety, and tolerability of tafamidis in subjects with transthyretin cardiomyopathy.

The primary objective is to assess the efficacy, safety, and tolerability of an oral dose of 20 mg or 80 mg tafamidis meglumine soft gel capsules in comparison to placebo and given once daily, in addition to standard of care, for 30 months in subjects diagnosed with either a TTR variant or wild-type TTR-CM. The study is designed to assess the potential for benefit from treatment with tafamidis relative to placebo based on all-cause mortality and frequency of cardiovascular-related hospitalizations (including heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, and stroke as well as other cardiovascular-related events)..

ATTR-ACT

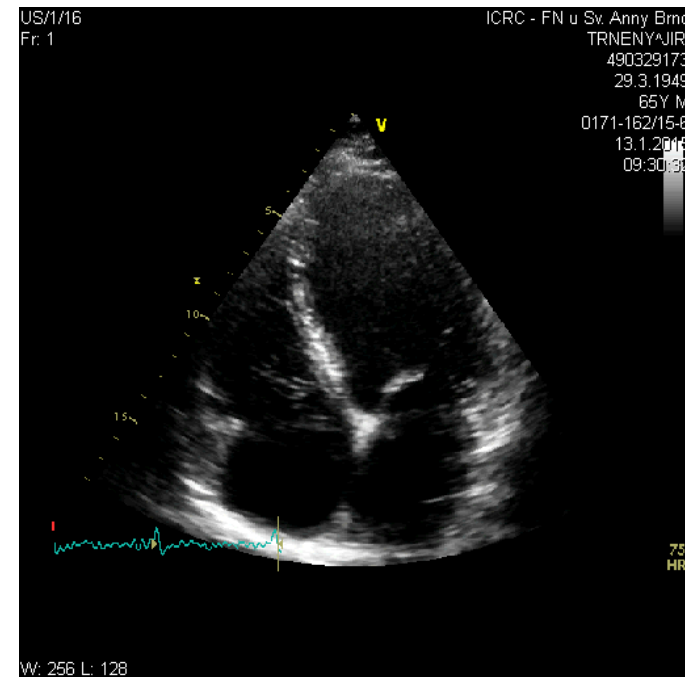
TRANSTHRETIN AMYLOID CARDIOMYOPATHY
TAFAMIDIS STUDY
Pfizer Confidential

DKMP prevalence 1:2500

Jde o specifické onemocnění myokardu nebo „primární“ KMP?

- **Familiární DKMP?**
- **Zánětlivá KMP?**
- **Posttachykardická KMP?**
- **Endokrinně podmíněná KMP?**
- **Toxická KMP?**

**Pátrání po zánětlivé etiologii jako
po potenciálně reverzibilní příčině
dysfunkce LK**



Myokarditidy a zánětlivé kardiomyopatie

J. Krejčí

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

1 + 1



Klinické příznaky

- bolesti na hrudi
- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)
- arytmiické příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)

Diagnostická kritéria

I. EKG nálezy

(atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)

II. Známky nekrózy myokardu

(elevace troponinů či CK-MB)

III. Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření

(porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)

IV. Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření

(naplněna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní syčení myokardu gadoliniem)

0 + 2



Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper

Matthias G. Friedrich, MD,* Udo Sechtem, MD,‡ Jeanette Schulz-Menger, MD,§
Godtfred Holmvang, MD,|| Pauline Alakija, MD,† Leslie T. Cooper, MD,¶ James A. White, MD,#
Hassan Abdel-Aty, MD,§ Matthias Gutberlet, MD,** Sanjay Prasad, MD,††
Anthony Aletas, PhD,‡‡ Jean-Pierre Laissy, MD,§§ Ian Paterson, MD,|||
Neil G. Filipchuk, MD,* Andreas Kumar, MD,* Matthias Pauschinger, MD,¶¶
Peter Liu, MD,## for the *International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance
in Myocarditis*

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has become the primary tool for noninvasive assessment of myocardial inflammation in patients with suspected myocarditis. The International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis was founded in 2006 to achieve consensus among CMR experts and develop recommendations on the current state-of-the-art use of CMR for myocarditis. The recommendations include indications for CMR in patients with suspected myocarditis, CMR protocol standards, terminology for reporting CMR findings, and diagnostic CMR criteria for myocarditis (i.e., “Lake Louise Criteria”).

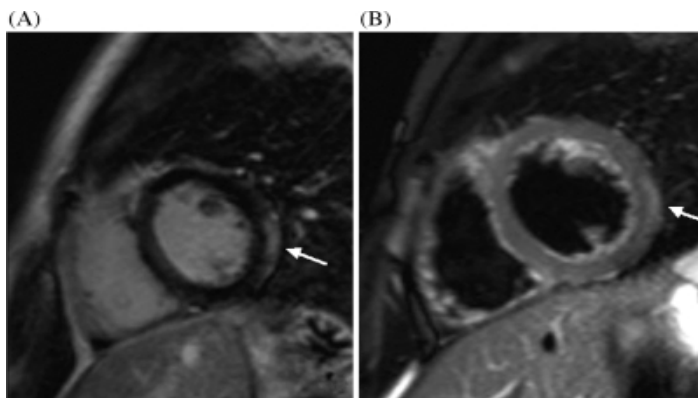
„Lake Louise Criteria“

- edém tkáně
- časný syčení
- pozdní syčení

Při pozitivě alespoň 2 kritérií

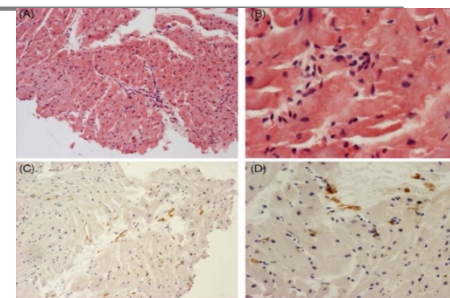
- Senzitivita 67%
- Specificita 91%

Přítomnost dysfunkce LK či perikardiálního výpotku zvyšuje pravděpodobnost dg.



Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Alida L. P. Caforio^{11*}, Sabine Pankuweit²¹, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heymans⁹, Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenna¹³, Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

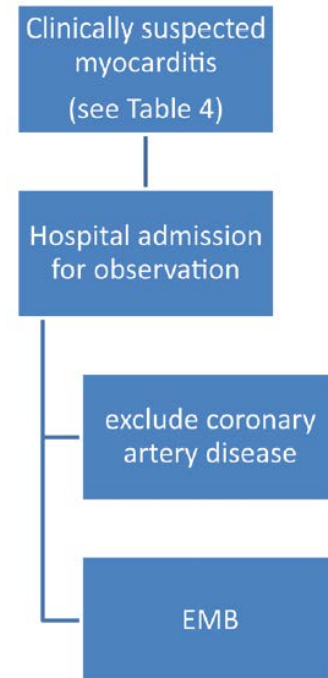


Recommendation

10. All patients with clinically suspected myocarditis should be considered for selective coronary angiography and EMB.

- **EMB je pokládána za zlatý standard v diagnostice myokarditid**

11. Tissue obtained from EMB should be analysed using histology, immunohistochemistry, and viral PCR (on heart tissue and a blood sample).





ZKMP - 6-month follow-up

| | baseline | 6-M | p |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| NYHA | 2.8 ± 0.5 | 1.7 ± 0.6 | < 0.001 |
| LVEF (%) | 24 ± 8 | 40 ± 12 | < 0.001 |
| DD (mm) | 63 ± 8 | 59 ± 9 | 0.004 |
| SD (mm) | 56 ± 9 | 48 ± 10 | < 0.001 |
| RV (mm) | 34 ± 6 | 32 ± 5 | 0.126 |
| s' (cm/s) | 5.2 ± 1.8 | 6.7 ± 1.9 | < 0.001 |
| e' (cm/s) | 6.3 ± 2.1 | 7.0 ± 2.2 | 0.075 |
| E/e' | 14.1 ± 6.9 | 9.9 ± 3.5 | < 0.001 |
| s'tri (cm/s) | 9.9 ± 1.9 | 12.5 ± 3.8 | < 0.001 |
| TAPSE (mm) | 18.4 ± 4.0 | 21.0 ± 4.1 | < 0.001 |

DKMP - 6-month follow-up

| | baseline | 6-M | p |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| NYHA | 2.6 ± 0.5 | 2.2 ± 0.7 | 0.021 |
| LVEF (%) | 24 ± 7 | 30 ± 10 | < 0.001 |
| DD (mm) | 67 ± 8 | 64 ± 9 | 0.020 |
| SD (mm) | 59 ± 7 | 55 ± 10 | 0.001 |
| RV (mm) | 34 ± 5 | 32 ± 5 | 0.003 |
| s' (cm/s) | 4.9 ± 1.4 | 5.9 ± 1.7 | < 0.001 |
| e' (cm/s) | 6.0 ± 1.9 | 6.4 ± 1.9 | 0.140 |
| E/e' | 14.8 ± 6.5 | 10.9 ± 4.4 | < 0.001 |
| s' tri (cm/s) | 11.1 ± 2.6 | 11.7 ± 2.5 | 0.120 |
| TAPSE (mm) | 19.6 ± 4.0 | 19.9 ± 3.7 | 0.482 |



Impact of inflammatory infiltration and viral genome presence in myocardium on the changes of echocardiographic parameters

Jan Krejčí^{a,*}, Hana Poloczková^a, Petr Hude^a, Tomáš Freiburger^b, Eva Němcová^{b,d},
Víta Žampachová^c, Alžběta Sirotková^c, Radka Štěpánová^d, Lenka Špinarová^a,
Petr Němec^{b,d}, Jiří Vítovec^a

Závěry

- **v našem souboru měli nemocní s přítomností zánětu v EMB v 6-měsíčním sledování významně větší zlepšení ve většině sledovaných echokardiografických parametrů**
- **přítomnost virové NK v myokardu neměla na změny v žádném ze sledovaných echokardiografických parametrů v 6-měsíčním sledování významný vliv**



Léčba myokarditid / ZKMP

Recommendations

14. Patients with a life-threatening presentation should be sent to specialized units with capability for haemodynamic monitoring, cardiac catheterization, and expertise in EMB.
15. In patients with haemodynamic instability, a mechanical cardio-pulmonary assist device may be needed as a bridge to recovery or to heart transplantation.
16. Cardiac transplantation should be deferred in the acute phase, because recovery may occur, but can be considered for haemodynamically unstable myocarditis patients, including those with giant cell myocarditis, if optimal pharmacological support and mechanical assistance cannot stabilize the patient.

17. Management of ventricular dysfunction should be in line with current ESC guidelines on heart failure.

18. ICD implantation should be deferred until resolution of the acute episode.

19. Arrhythmia management outside the acute phase should be in line with current ESC guidelines on arrhythmia and device implantation.

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases



Léčba myokarditid / ZKMP

Recommendations

21. Immunosuppression should be started only after ruling out active infection on EMB by PCR.
22. Based on experience with non-cardiac autoimmune disease, the task group recommends consideration of immunosuppression in proven autoimmune (e.g. infection-negative) forms of myocarditis, with no contraindications to immunosuppression, including giant cell myocarditis, cardiac sarcoidosis, and myocarditis associated with known extra-cardiac autoimmune disease.^{10,99}
23. Steroid therapy is indicated in cardiac sarcoidosis in the presence of ventricular dysfunction and/or arrhythmia and in some forms of infection-negative eosinophilic or toxic myocarditis with heart failure and/or arrhythmia.
24. Immunosuppression may be considered, on an individual basis, in infection-negative lymphocytic myocarditis refractory to standard therapy in patients with no contraindications to immunosuppression.

Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases



[Lu C¹](#), [Qin F](#), [Yan Y](#), [Liu T](#), [Li J](#), [Chen H](#).

Immunosuppressive treatment for myocarditis: meta-analysis of randomized controlled trials. [J Cardiovasc Med \(Hagerstown\)](#). 2014 Jul 4. [Epub ahead of print]

- **9 studií (zahrnula celkem 342 nemocných léčených imunosupresí a 267 léčených konvenční léčbou)**
- **imunosupresivní léčba nemá vliv na mortalitu či nutnost srdeční transplantace**
- **příznivý efekt na zlepšení systolické funkce LK**

ZÁVĚR: imunosupresivní léčba může být zvažována jako doplněk konvenční léčby SS, pokud tato není efektivní



- **Problematika kardiomyopatií je široká, komplikovaná...a často nejasná**
- **Je mnohem méně zmapovaná než např. ICHS**
- **Léčba se odvíjí od doporučení pro léčbu srdečního selhání**
- **Narůstající prevalence srdečních amyloidóz a jejich dif. dg., možnosti jejich cílené léčby**
- **Výskyt ZKMP mezi nově vzniklými DKMP, neinvazivní diagnostika je založena na MRI, zlatým standardem je EMB, která umožňuje cílenou léčbu**

Narůstající prevalence srdečního selhání v populaci!



Strukturalizace péče

- **Disease management program**
- **Edukace nemocných a jejich participace na zdravotní péči**
- **Optimální nastavení spolupráce mezi „běžným“ kardiologem a „specialistou na srdeční selhání“**

- **Cílem spolupráce je:**
 - **Zvýšení šance dosáhnout optimálních dávek léků**
 - **Selekce nemocných vhodných pro kontroly v centrech pro srdeční selhání**
 - **Selekce nemocných pro LVAD/HTx programy**
 - **Diferenciální diagnostika KMP**
 - **Nastavení programů paliativní péče**

Děkuji za pozornost !

