



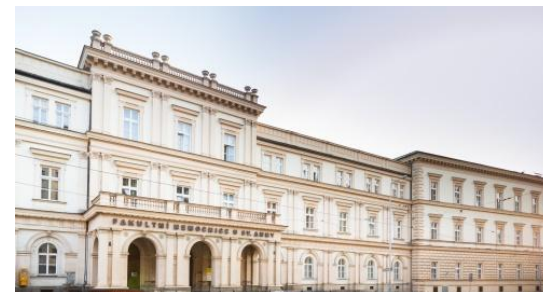
Léčba amyloidní kardiomyopatie

Jan Krejčí

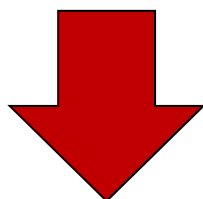
I. interní kardioangiologická klinika FNUSA a LF MU v Brně



Tato přednáška je podpořena spol. Pfizer



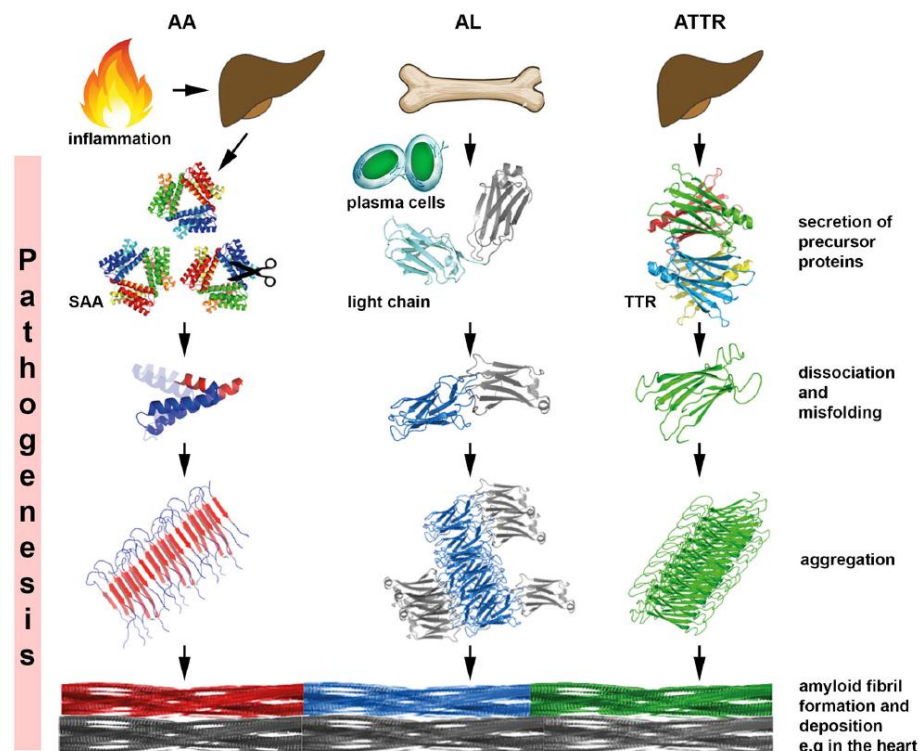
Srdeční amyloidóza, resp. amyloidní KMP, není jedno onemocnění!



- **symptomatická léčba je obdobná**
- **kazuální léčba je odlišná!**

Time for new imaging and therapeutic approaches in cardiac amyloidosis

Riemer H. J. A. Slart^{1,2,3} · Andor W. J. M. Glaudemans^{1,3} · Walter Noordzij^{1,3} · Johan Bijzet^{3,4} · Bouke P. C. Hazenberg^{3,4} · Hans L. A. Nienhuis^{3,5}



Orgánové postižení u nejčastějších typů amyloidóz

Cardiac amyloidosis: A comprehensive review[☆]

Michal Fikrle^a, Tomáš Paleček^{a,b,*}, Petr Kuchynka^a, Eduard Němeček^a, Lenka Bauerová^c, Jan Straub^d, Romana Ryšavá^e

Table 1 – Common systemic amyloidoses affecting the heart.

Type	Protein	Site of production	Organ involvement
Light chain (AL)	Light chain κ or λ	Bone marrow	Kidneys, heart, gastrointestinal tract, liver, nervous system, soft tissues
Familial	Mutant transthyretin	Liver	Nervous system, heart
Senile	Wild type transthyretin	Liver	Heart
Secondary (AA)	Serum amyloid A	Liver	Kidney, gastrointestinal tract, liver, spleen, nervous system (rarely heart)
Isolated atrial amyloid	Atrial natriuretic peptide	Atria	Atria

Typy amyloidóz s kardiální postižením

Systemic Cardiac Amyloidoses

Disease Profiles and Clinical Courses of the 3 Main Types

Claudio Rapezzi, MD; Giampaolo Merlini, MD; Candida C. Quarta, MD; Letizia Riva, MD;

AL amyloidóza - lehké řetězce IgG (nejčastěji lambda, abnormální poměr FLC λ/κ 3:1), systémové onemocnění s multiorgánovým postižením

Familiární amyloidóza - mutovaný transthyretin (mATTR)
- často spojena senzomotorickou neuropatií, endemický výskyt

Senilní systémová amyloidóza - „normální“ transthyretin (wtATTR)
- postihuje ale prakticky výhradně myokard (+ sy karpálního tunelu)

Co je společného v léčbě všech typů srdeční amyloidózy?

- Srdeční amyloidóza se iniciálně manifestuje jako HFpEF, resp. HFmrEF
- Fenotypově má obraz HKMP či RKMP

Doporučení pro léčbu pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) a pacientů se srdečním selháním s ejekční frakcí ve středním pásmu (HFmrEF)

Doporučení	Třída ^a	Úroveň ^b
Doporučuje se screening pacientů s HFpEF nebo HFmrEF z hlediska jak kardiovaskulárních, tak nekardiovaskulárních přidružených onemocnění; pokud jsou přítomna, je nutno je léčit za předpokladu, že existují bezpečné a účinné postupy/intervence ke zmírnění symptomů, zlepšení pocitu pohody a/nebo prognózy.	I	C
U pacientů s městnáním a s HFpEF nebo HFmrEF se ke zmírnění symptomů a známek doporučuje podání diuretik.	I	B



Symptomatická léčba

- **Městnavé srdeční selhání**
diuretika (furosemid) + antagonisté aldosteronu

[Curr Probl Cardiol](#). 2018 Jan;43(1):10-34. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003. Epub 2017 Apr 13.

Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions.

[Bhagal S](#), [Ladia V](#), [Sitwala P](#), [Cook E](#), [Bajaj K](#), [Ramu V](#), [Lavie CJ](#), [Paul TK](#).

Nedoporučeno:

Digoxin zvýšená toxicita vazbou na amyloidní fibrily
ACEI/ARB hypotenze, zhoršení renální insuficience
BB + CaA hypotenze, zhoršení systolické funkce LK

Symptomatická léčba

■ Arytmie

fibrilace síní: amiodaron, ev. betablokátory; kardioverze
CAVE digoxin (riziko zvýšené toxicity)

Přínos přístrojové léčby je sporný...

Int Angiol. 2017 Oct;36(5):497-498. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03821-4. Epub 2017 May 24.

Amyloidosis and device therapy: an open debate.

LA Franca E¹, Corrado E², Inga G², Ciaramitaro G², Novo S², Coppola G².

- ✓ PM z bradykardické indikace je doporučený
- ✓ přínos CRT pochybný (nejsou data)
- ✓ ICD nemění prognózu, většina nemocných s NSS
zmírá na elektromechanickou disociaci

Vždy zohlednit celkovou prognózu nemocného!

Symptomatická léčba

■ Antikoagulace

fibrilace či flutter síní; prodělaná kardioembolizační příhoda; trombus v srdci i při sinusovém rytmu

Circulation. 2009 May 12;119(18):2490-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785014. Epub 2009 May 4.

Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis.

Feng D¹, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, Edwards WD, Gertz MA, Klarich KW.

- ✓ **Vyšší riziko u AL vs ATTR 35% vs 18% (p = 0,02)**
(AL byli mladší a měli nižší výskyt fibrilace síní)
- ✓ Riziko zvyšuje fi síní, tíže diastolické dysfunkce a snížení EF LK, snížení výdejové rychlosti ouška levé síně
- ✓ Riziko snižuje antikoagulační léčba

Symptomatická léčba

■ Antikoagulace

fibrilace či flutter síní; prodělaná kardioembolizační příhoda;
trombus v srdci i při sinusovém rytmu

ALE zvýšené riziko krvácení u AL!

[Haematologica](#). 2016 Jan;101(1):86-90. doi: 10.3324/haematol.2015.133900. Epub 2015 Oct 9.

Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis.

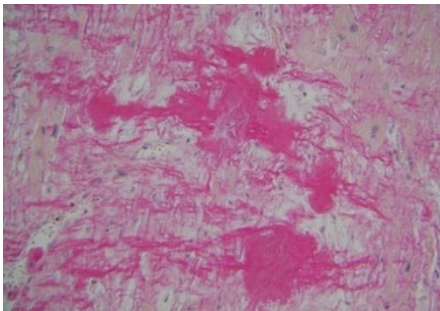
[Bever KM](#)¹, [Masha LI](#)², [Sun F](#)³, [Stern L](#)⁴, [Havasi A](#)⁴, [Berk JL](#)⁵, [Santhorawala V](#)¹, [Seldin DC](#)¹, [Sloan JM](#)⁶.

Deficit faktoru X, získaný von Willebrandův sy, fragilita kapilár

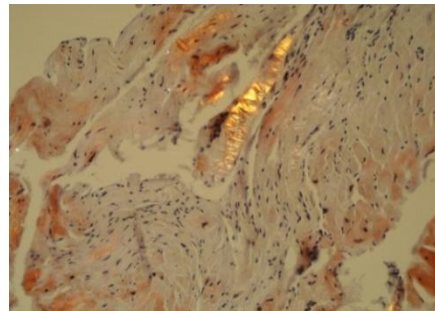


Kauzální léčba – obecné zásady

- Liší se u jednotlivých typů srdečních amyloidóz
- **Zabránit produkci amyloidogenních bílkovin**
- **Zabránit tvorbě amyloidních hmot**
- **Indukovat degradaci již vytvořeného amyloidu v orgánech a tkáních**



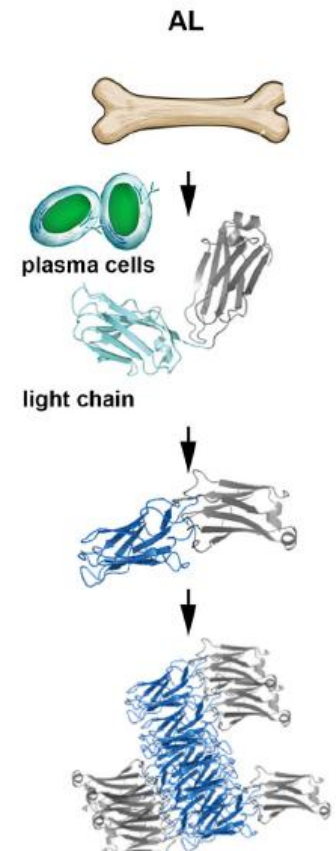
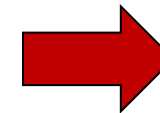
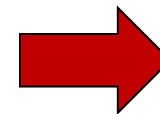
Z archivu MUDr. Žampachové



Z archivu prof. Šteinerja

Kauzální léčba - AL

- **Zabránit produkci amyloidogenních bílkovin**
- **Indukovat degradaci již vytvořeného amyloidu v orgánech a tkáních**



Kauzální léčba - AL

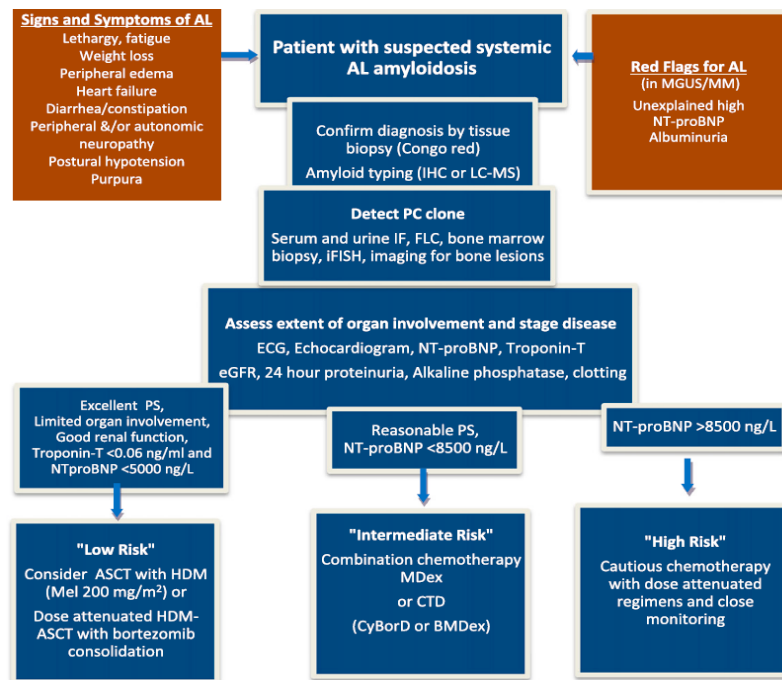
- **postižení plazmatických bb kostní dřeně**
- **hematologická léčba (ASCT, Mel + Dex, bortezomib, thalidomid, lenalidomid)**

Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians

Giampaolo Merlini,^{1,2} Ashutosh D. Wechalekar,³ and Giovanni Palladini^{1,2}

- ✓ **EF LK pod 45%**
- ✓ **NYHA III-IV**
- ✓ **sTK pod 100mmHg**
- ✓ **NTproBNP nad 8500 ng/l**

je ASCT kontraindikována!



HTx u srdeční amyloidózy

- prognóza je obvykle determinována postižením srdce
- samotná HTx je tak pouze „symptomatickou léčbou“

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

Background. Systemic amyloidosis complicated by heart failure is associated with high cardiovascular morbidity and mortality. Heart transplantation for patients with systemic amyloidosis is controversial due to recurrence of disease in the transplanted organ or progression of disease in other organs.

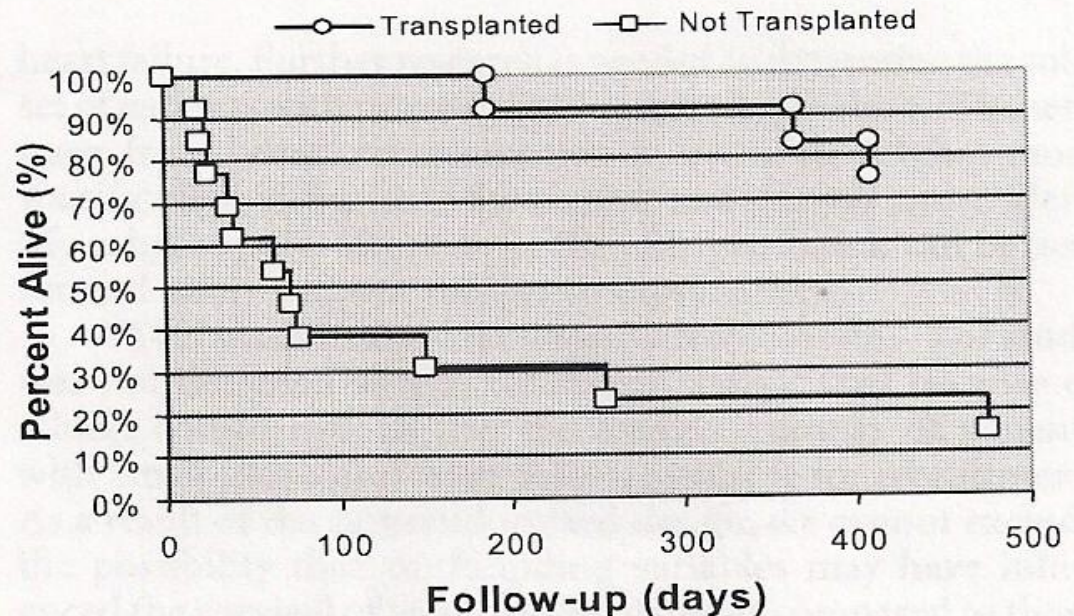
Methods. All patients with systemic amyloidosis and heart failure referred for heart transplant evaluation from 1997 to 2004 were included in this retrospective cohort analysis. An interdisciplinary protocol for cardiac transplantation using extended-donor criteria organs, followed in 6 months by either high-dose chemotherapy and stem cell transplantation for patients with primary (AL) or by orthotopic liver transplantation for familial (ATTR) amyloidosis, was developed. Survival of the transplanted amyloid cohort was compared to survival of those amyloid patients not transplanted and to patients transplanted for other indications.

Results. A total of 25 patients with systemic amyloidosis and heart failure were included in the study; 12 patients received heart transplants. Amyloid heart transplant recipients were more likely female (58% vs. 8%, $P=0.02$) and had lower serum creatinine (1.3 ± 0.5 vs. 2.0 ± 0.7 mg/dL, $P=0.01$) than nontransplanted amyloid patients. Survival at 1-year after heart transplant evaluation was higher among transplanted patients (75% vs. 23%) compared to patients not transplanted ($P=0.001$). Short-term survival posttransplant did not differ between transplanted amyloid patients and contemporaneous standard and extended-donor criteria heart transplant patients ($P=0.65$).

Conclusions. Cardiac transplantation for amyloid patients with extended-donor criteria organs followed by either stem cell or liver transplantation is associated with improved survival compared to patients not transplanted. Short- to intermediate-term survival is similar to patients receiving heart transplantation for other indications. This clinical management strategy provides cardiac amyloid patients a novel therapeutic option.

Keywords: Cardiac transplantation, Amyloid, Extended donor criteria, Stem cell transplantation.

(*Transplantation* 2007;83: 539–545)



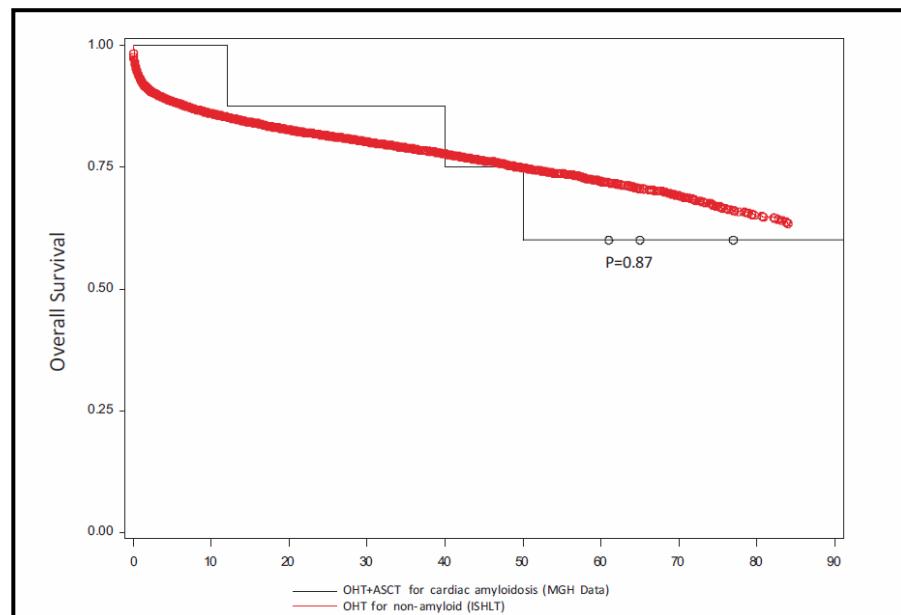
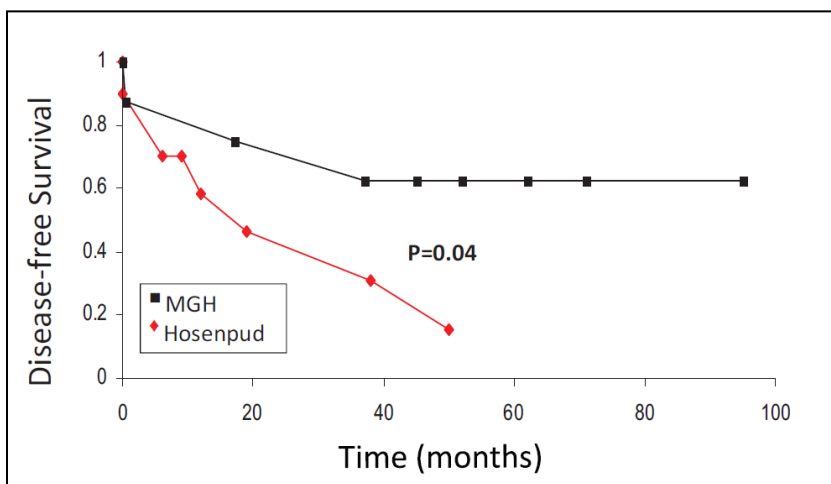
Conclusions. Cardiac transplantation for amyloid patients with extended-donor criteria organs followed by either stem cell or liver transplantation is associated with improved survival compared to patients not transplanted. Short- to intermediate-term survival is similar to patients receiving heart transplantation for other indications. This clinical management strategy provides cardiac amyloid patients a novel therapeutic option.

Kauzální léčba – AL HTx + ASCT

- **transplantace srdce umožní následnou kurativní léčbou AL (tedy ASCT) u nemocných s izolovaně (dominantně) kardiálním postižením**
- **prognózu určuje úspěch hematologické léčby**

Cardiac Transplantation Followed by Dose-Intensive Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis and Heart Failure

Bimalangshu R. Dey,¹ Stephen S. Chung,¹ Thomas R. Spitzer,¹ Hui Zheng,² Thomas E. MacGillivray,³ David C. Seldin,⁴ Steven McAfee,¹ Karen Ballen,¹ Eyal Attar,¹ Thomas Wang,⁵ Jordan Shin,⁵ Christopher Newton-Cheh,⁵ Stephanie Moore,⁵ Vaishali Sanchorawala,⁴ Martha Skimmer,⁴ Joren C. Madsen,³ and Marc J. Semigran^{5,6}



Kauzální léčba – AL HTx + ASCT

Transplantace srdce a následující léčba AL-amyloidózy u 5 pacientů

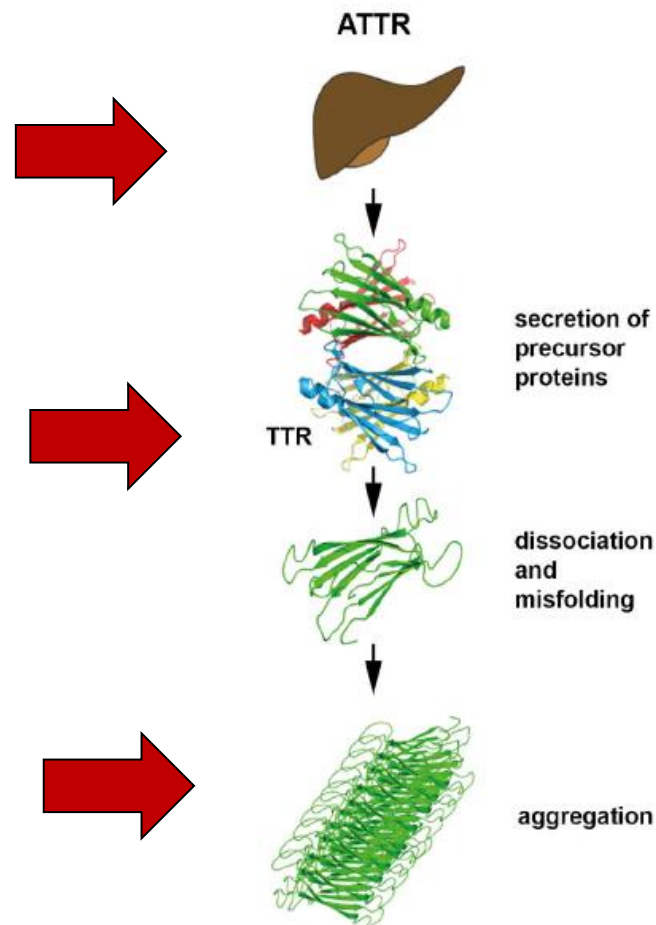
Zdeněk Adam¹, Eva Ozábalová², Petr Němec³, Helena Bedáňová³, Milan Kuman³, Jan Krejčí², Lenka Špinarová², Věta Žampachová⁴, Zdeňka Čermáková⁵, Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Viera Sanecká¹, Martin Štork¹, Tomáš Píka⁶, Jan Straub⁷, Dagmar Adamová⁸, Yveta Stavařová⁹, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

Tab. 1. Přehled pacientů, u nichž transplantace srdce předcházela léčbě AL-amyloidózy

pohlaví/rok narození	datum stanovení diagnózy AL-amyloidóza srdce	datum transplantace srdce a věk pacienta v době transplantace srdce	léčba AL-amyloidózy po transplantaci srdce	datum ukončení léčby AL-amyloidózy a dosažená léčebná odpověď	délka sledování a stav aktivity amyloidózy k 11/ 2017
muž/1962	4/2010	6/2010 48 let	5 linií léčby: 2krát vysokodávkovaný melfalan, CVD, lenalidomid, BDD	8/2014 CR	88 měsíců CR
muž/1955	1/2010	8/2010 55 let	2 linie léčby: vysokodávkovaný melfalan 2011, BDD 2012	3/2013 CR	86 měsíců CR
žena/1949	12/2011	5/2012 63 let	1 linie léčby: jen prednison	11/2012 CR	65 měsíců, CR
muž/1949	12/2012	3/2014 65 let	1 linie léčby: vysokodávkovaný melfalan	11/2014 CR	43 měsíce CR
muž/1956	6/2016	7/2016 60 let	1 linie léčby: bortezomib + prednison	4/2017 CR	15 měsíců CR

Kauzální léčba - ATTR

- **Zabránit produkci amyloidogenních bílkovin**
- **Zabránit tvorbě amyloidních hmot**
- **Indukovat degradaci vytvořeného amyloidu v orgánech a tkáních**

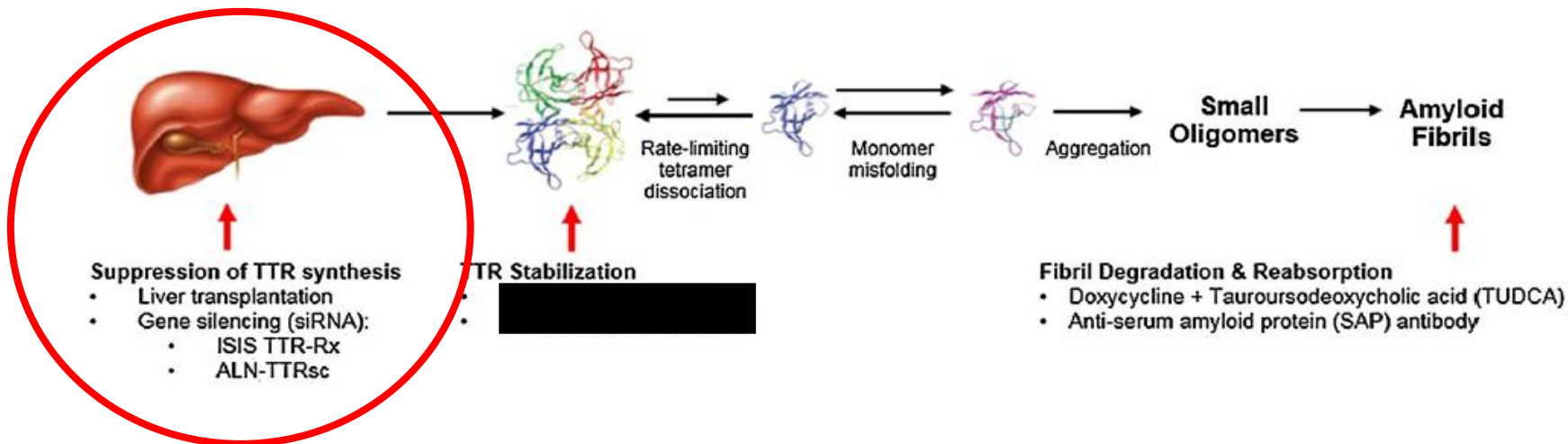


Kauzální léčba - ATTR

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



Kauzální léčba - ATTR

Liver Transplantation in Transthyretin Amyloidosis: Issues and Challenges

Andreia Carvalho,^{1*} Ana Rocha,^{2,3,4*} and Luísa Lobato^{2,3,4}

¹Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; ²Department of Nephrology, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; ³Unidade Corino de Andrade, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; and ⁴Multidisciplinary Unit for Biomedical Research, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, University of Porto, Porto, Portugal

Liver Transpl 21:282-292, 2015

- poprvé provedena v roce 1990
- pro léčbu ATTRm
- 2063 výkonů za dobu 23 let
- 5-leté přežívání 100% pro Val30Met, 59% pro nonVal30Met mutace
- kombinace s HTx

Familiární amyloidová polyneuropatie – kazuistika

Familiar Amyloid Polyneuropathy – a Case Report

Souhrn

Předkládáme popis případu nemocného s familiární formou amyloidové polyneuropatie. Mladý nemocný s postupně progredujícími projevy léze periferních nervů byl zprvu diagnostikován a léčen pro chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii. Pro následné komplikace bylo provedeno endoskopické vyšetření zaživého traktu s biotickým průkazem amyloidových deposit. Následné komplexní vyšetření potvrdilo hereditární formu transthyretinové amyloidové polyneuropatie na podkladě raritní mutace v genu pro transthyretin na pozici Val50Ala. Anamnesticky, matka nemocného byla léčena pro amyloidózu s neuropatickými projevy. Léčba pacienta preparátem tafamidis meglumine vedla k zabránění další progresi onemocnění a následně byla provedena ortotopní transplantace jater. V současnosti dochází ke klinickému zlepšování stavu nemocného s postupnou regresí motorických a senzitivních neuropatických projevů.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICME kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICME "uniform requirements" for biomedical papers.

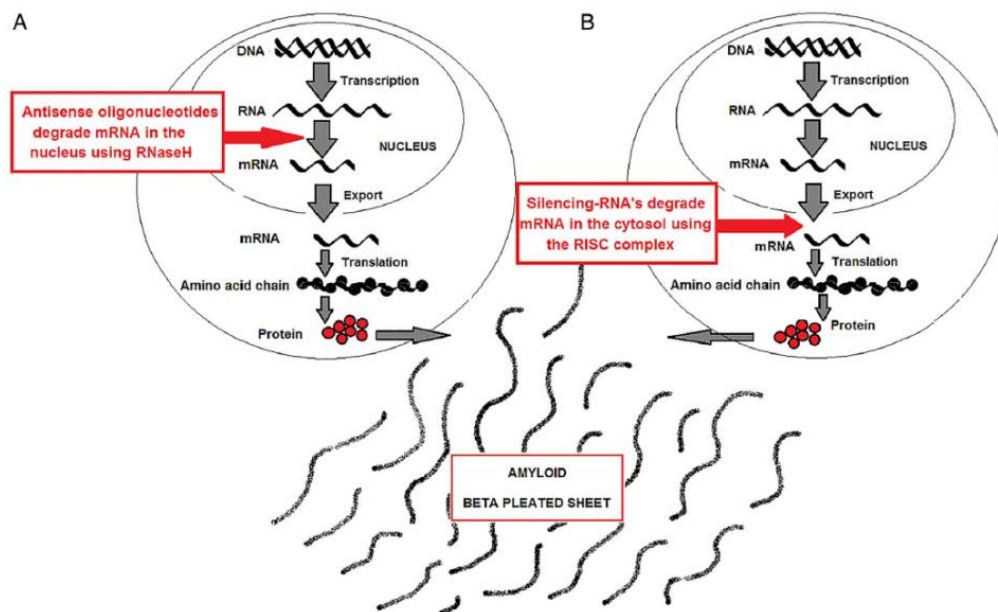
T. Píka¹, P. Látalová², H. Hülková^{3,4},
H. Vlášková³, P. Otruba³,
V. Mejzlík⁴, V. Ščudla^{1,2}

Kauzální léčba – ATTR – siRNA

The transthyretin amyloidoses: advances in therapy

Simon Dubrey,¹ Elizabeth Ackermann,² Julian Gillmore³

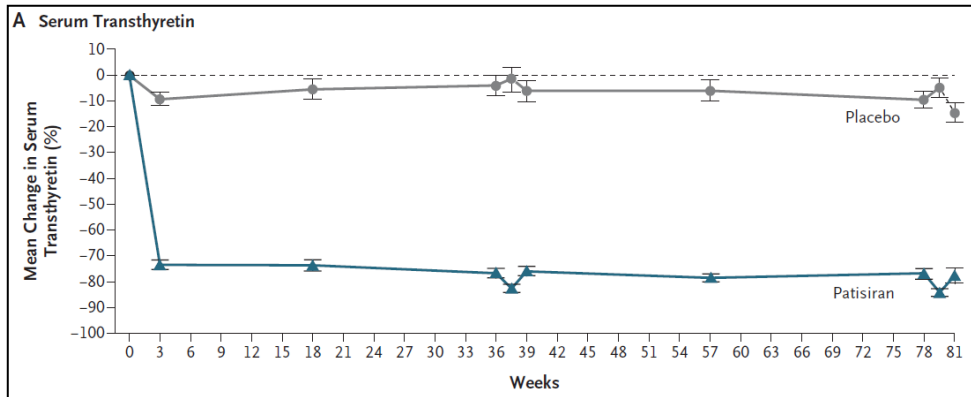
- ASO a siRNA
- Vazbou na mRNA vedou k její degradaci
- Brání transkripci mRNA, a tím produkci jak TTRwt i TTRm
- Poruchy vizu (transport retinolu)



Kauzální léčba – ATTR – siRNA

an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis

D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W.D. O’Riordan, C.-C. Yang, M. Ueda, A.V. Kristen, I. Tournev, H.H. Schmidt, T. Coelho, J.L. Berk, K.-P. Lin, G. Vita, S. Attarian, V. Planté-Bordeneuve, M.M. Mezei, J.M. Campistol, J. Buades, T.H. Brannagan III, B.J. Kim, J. Oh, Y. Parman, Y. Sekijima, P.N. Hawkins, S.D. Solomon, M. Polydefkis, P.J. Dyck, P.J. Gandhi, S. Goyal, J. Chen, A.L. Strahs, S.V. Nochur, M.T. Sweetser, P.P. Garg, A.K. Vaishnav, J.A. Gollob, and O.B. Suhr



Studie APOLLO
FAP
81% redukce hladin TTR

Exploratory end points in the cardiac subpopulation**				
No. of patients	36	90		
Left ventricular wall thickness — mm				
Mean (±SD) baseline value	16.4±2.1	16.8±2.6		
Least-squares mean (±SE) change from baseline at 18 mo	-0.1±0.3	-1.0±0.2	-0.9±0.4	0.02
Left ventricular longitudinal strain — %				
Mean (±SD) baseline value	-15.66±3.51	-15.13±3.41		
Least-squares mean (±SE) change from baseline at 18 mo	1.46±0.48	0.08±0.28	-1.37±0.56	0.02
NT-proBNP††				
Baseline value				
Geometric mean — pg/ml	711.1	726.9		
Coefficient of variation — %	190.8	220.3		
Ratio to baseline at 18 mo‡‡	1.97	0.89	0.45§§	<0.001

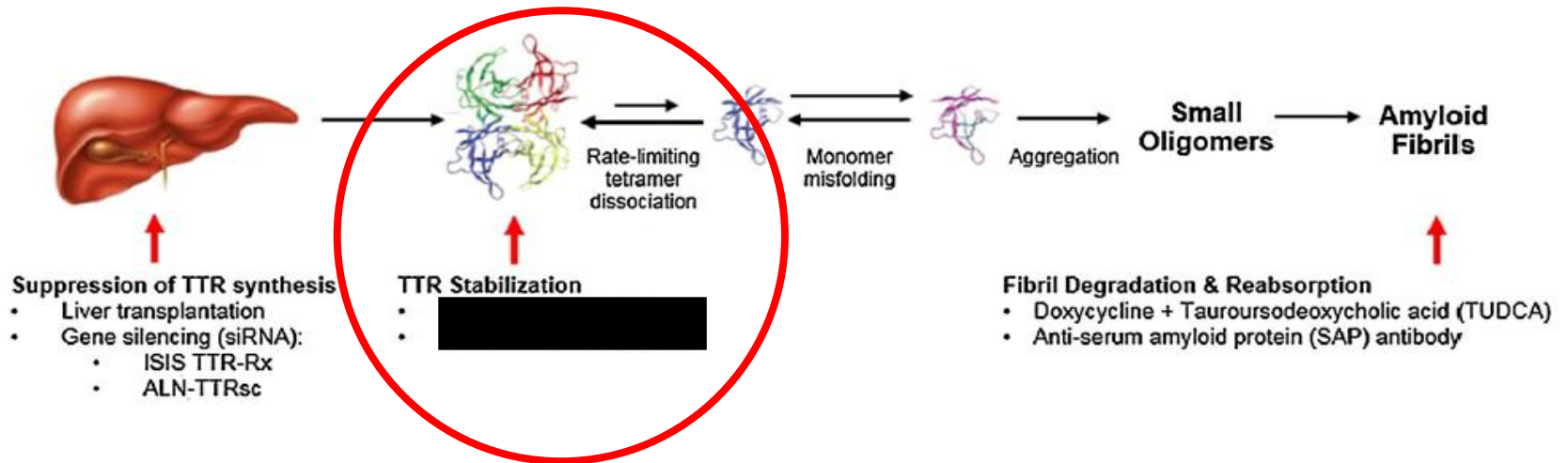
Pozitivní změny v
ECHOkg parametrech i
hladinách NTproBNP

Kauzální léčba - ATTR

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

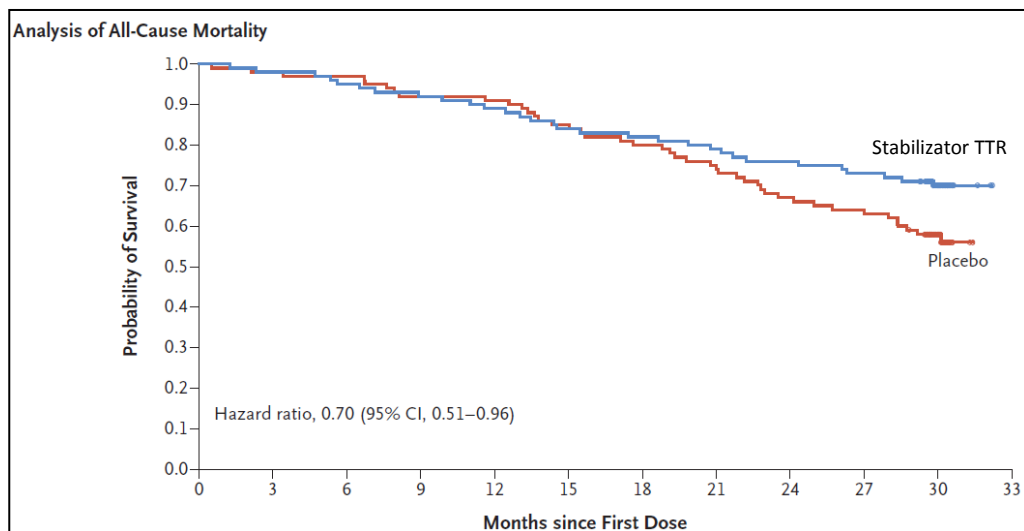
Heart Fail Rev (2015) 20:163–178



Kauzální léčba – ATTR – stabilizátor TTR

Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., for the ATTR-ACT Study Investigators*



- Studie ATTRACT fáze III
- 441 pacientů
- 30 měsíců follow-up
- stabilizace tetrameru TTR

← 30% redukce mortality

C Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations

	No. of Patients	No. of Patients with Cardiovascular- Related Hospitalizations <i>total no. (%)</i>	Cardiovascular- Related Hospitalizations <i>no. per yr</i>	Stabilizator TTR vs placebo Treatment Difference <i>relative risk ratio (95% CI)</i>
Stabilizator TTR	264	138 (52.3)	0.48	0.68 (0.56–0.81)
Placebo	177	107 (60.5)	0.70	



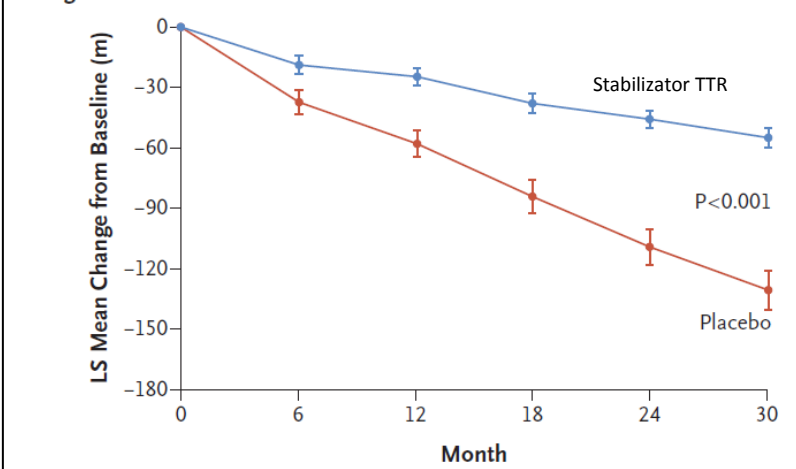
32% redukce
KV hospitalizací

Kauzální léčba – ATTR – stabilizátor TTR

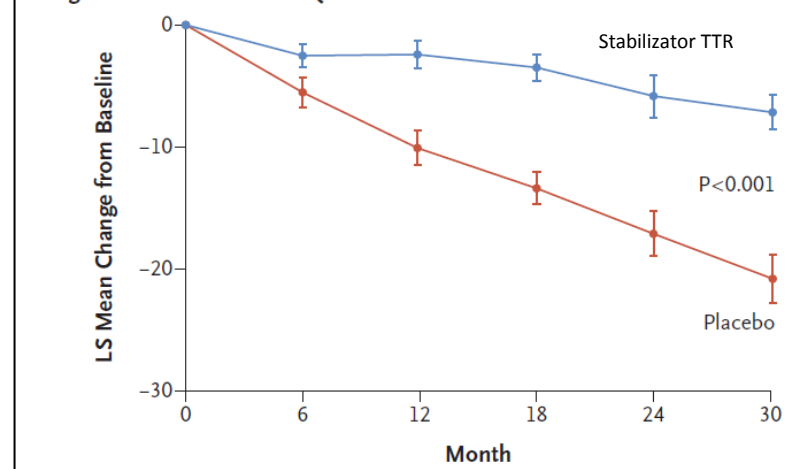
Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balaram Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Wittles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., for the ATTR-ACT Study Investigators*

Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



Change from Baseline in KCCQ-OS



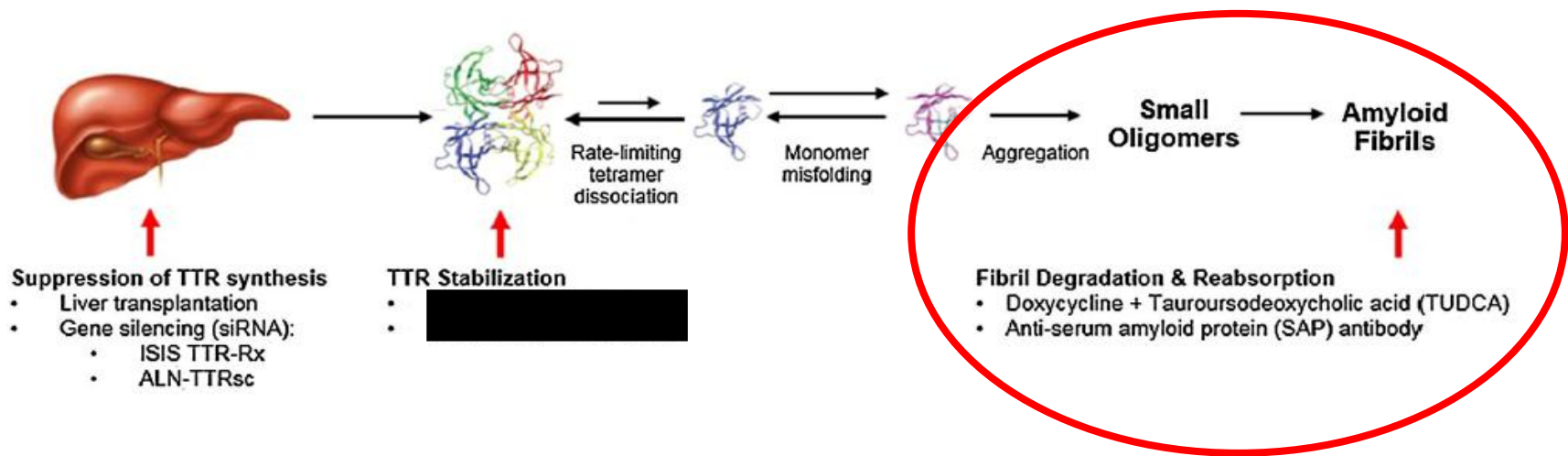
FDA approval May 6, 2019

Kauzální léčba - ATTR

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



Kauzální léčba - ATTR

- regrese již vytvořených amyloidních depozit poškozujících cílové orgány
- sérum amyloid P component je součástí amyloidních depozit, protilátky proti SAP iniciují C3 indukovanou degradaci amyloidních hmot

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Duncan B. Richards, D.M., Louise M. Cookson, B.Sc.,
Alienor C. Berges, Pharm.D., Sharon V. Barton, M.Sc.,
Thirusha Lane, R.N., M.Sc., James M. Ritter, D.Phil., F.Med.Sci.,
Marianna Fontana, M.D., James C. Moon, M.D., Massimo Pinzani, M.D., Ph.D.,
Julian D. Gillmore, M.D., Ph.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci.,
and Mark B. Pepys, Ph.D., F.R.S.

15 pacientů
follow-up 6 týdnů

D SAP Scintigraphy in Patient 13
Before



¹²³I-SAP Dose
in Liver (%)

61.1

After



17.4

Kauzální léčba nejen ATTR, ale amyloidóz obecně

- M.....p vycytává cirkulující SAP a ponechává jen ten v amyloidních hmotách
- D.....b – monoklonální IgG1 protilátka proti SAP – spouští imunologicky podmíněnou selektivní degradaci amyloidu (přes C3 a makrofágy)
- 23 pacientů, až 3 cykly léčby
- 6 případů srdeční amyloidózy
- pokles množství amyloidu byl závislý na dávce

Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis

Duncan B. Richards,¹ Louise M. Cookson,¹ Sharon V. Barton,¹ Lia Liefwaard,¹ Thirusha Lane,² David F. Hutt,² James M. Ritter,³ Marianna Fontana,² James C. Moon,⁴ Julian D. Gillmore,² Ashutosh Wechalekar,² Philip N. Hawkins,² Mark B. Pepys^{2,5*}

Table 2. Effect of dezamizumab on measures of cardiac amyloid. DPD, 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; N/A, not applicable.

Subject number	Amyloid type	Dose of dezamizumab (mg) ^a	LV mass Predose (g)	LV mass Day 42 (g)	Cardiac DPD scan
018	AL	600	258	246	N/A
		1200	248	249	
		1200	254	243	
020	AL	600	213	211	N/A
		600	264	244	
		1200	251	228	
021	AL	1200	225	220	N/A
		1200	225	220	
		1200	225	220	
023	ATTR	1200	248	255	Perugini grade 2 cardiac uptake. No change
024	ATTR	1000	255	260	Perugini grade 2 cardiac uptake. No change
025	ATTR	600	196	205	Perugini grade 2 cardiac uptake. No change

^aDezamizumab was administered in two equal infusions, each lasting about 6 hours, on days 1 and 2.

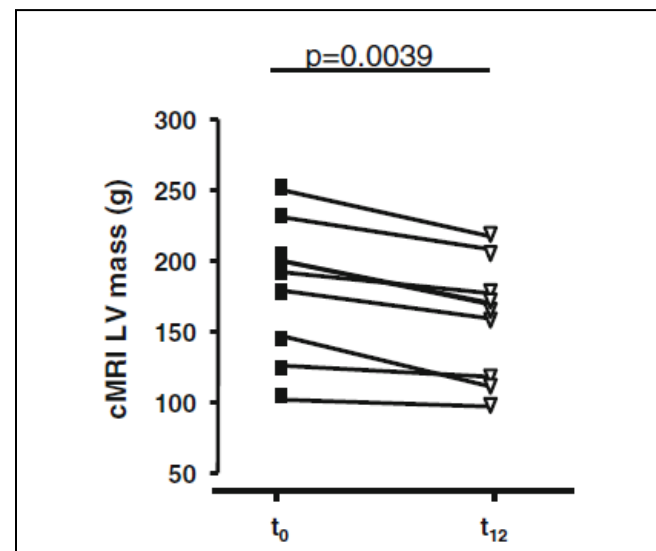
self-limiting early onset rashes after higher antibody doses related to whole body amyloid load. Progressive dose-related clearance of hepatic amyloid was associated with improved liver function tests. ¹²³I-SAP scintigraphy confirmed amyloid removal from the spleen and kidneys. No adverse cardiac events attributable to the intervention occurred in the six subjects with cardiac amyloidosis. Amyloid load reduction by miridesap treatment followed by dezamizumab has the potential to improve management and outcome in systemic amyloidosis.

Kauzální léčba nejen ATTR, ale amyloidóz obecně

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

Arnt V. Kristen · Stephanie Lehrke · Sebastian Buss · Derliz Mereles · Henning Steen · Philipp Ehlermann · Stefan Hardt · Evangelos Giannitsis · Rupert Schreiner · Uwe Haberkorn · Philipp A. Schnabel · Reinhold P. Linke · Christoph Röcken · Erich E. Wanker · Thomas J. Dengler · Klaus Altland · Hugo A. Katus

- **Epigallocatechin-3-gallate (EGCG),** který je součástí zeleného čaje, brání tvorbě fibril a vede k disociaci již formovaných amyloidních fibril
- **Vedl k redukci masy levé komory**

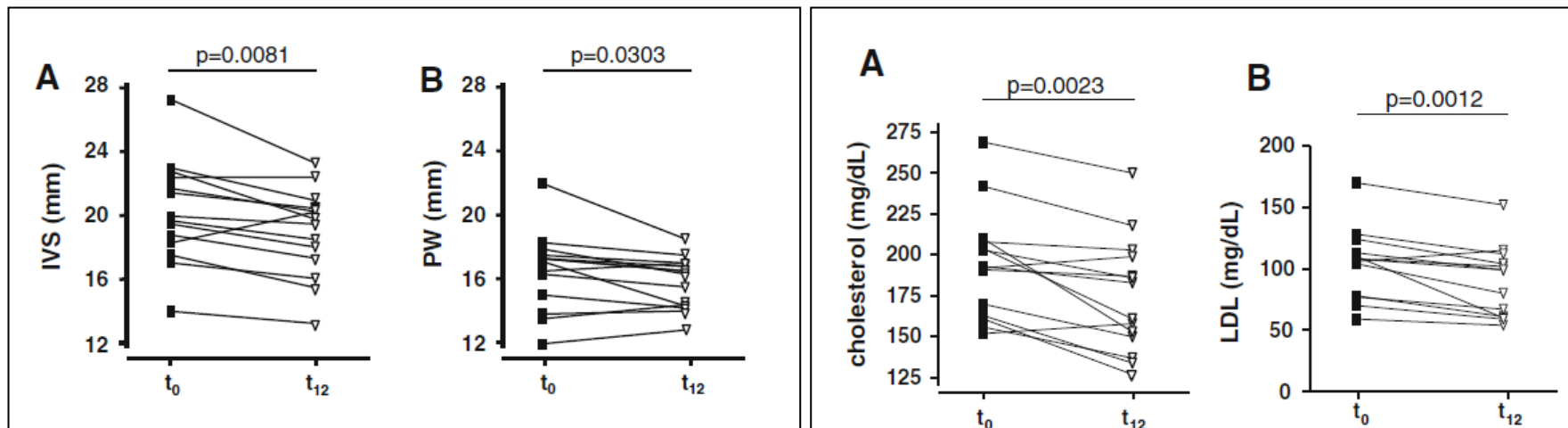


Kauzální léčba nejen ATTR, ale amyloidóz obecně

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

Arnt V. Kristen · Stephanie Lehrke · Sebastian Buss · Derliz Mereles · Henning Steen · Philipp Ehlermann ·
Stefan Hardt · Evangelos Giannitsis · Rupert Schreiner · Uwe Haberkorn · Philipp A. Schnabel ·
Reinhold P. Linke · Christoph Röcken · Erich E. Wanker · Thomas J. Dengler · Klaus Altland ·
Hugo A. Katus

- **Snížení tloušťky stěn levé komory...a také hladin cholesterolu**



Kauzální léčba nejen ATTR, ale amyloidóza obecně

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

Arnt V. Kristen · Stephanie Lehrke · Sebastian Buss · Derliz Mereles · Henning Steen · Philipp Ehlermann ·
Stefan Hardt · Evangelos Giannitsis · Rupert Schreiner · Uwe Haberkorn · Philipp A. Schnabel ·
Reinhold P. Linke · Christoph Röcken · Erich E. Wanker · Thomas J. Dengler · Klaus Altland ·
Hugo A. Katus

Acknowledgments We appreciate the pilot in vivo experiment of Prof. Dr. Werner Hunstein affected by AL λ amyloidosis which was encouraging for many patients with AL amyloidosis and stimulated us to reproduce his observation in patients with ATTR amyloidosis. We

A retired member of our faculty (Dr. W. Hunstein), observed a 25 % decrease of the LV wall thickness after having consumed 1.5–2 L of GT daily over 11 months [18, 19]. According to manufacturer information the green tea used by Hunstein contained about 350 mg EGCG per liter when brewed for 5 min at 100 °C.



Závěry

- **přestože srdeční amyloidóza je závažným onemocněním s nepříznivou prognózou, objevují se nové a nadějně možnosti její léčby**
- **ve spolupráci s hematology umíme léčit AL**
- **máme důkazy o pozitivním efektu farmakologické léčby ATTR**
- **v selektovaných případech je možnost využít spolupráce s transplantačními chirurgy**

Zásadním úkolem je nejen na tuto diagnózu myslet a včas ji diagnostikovat, ale také vědět o možnostech léčby!



Děkuji za pozornost!



LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Masarykova univerzita

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ

