
Léčba a terapeutická doporučení u ATTR-CM

J. Krejčí

Prezentace byla podpořena firmou Pfizer



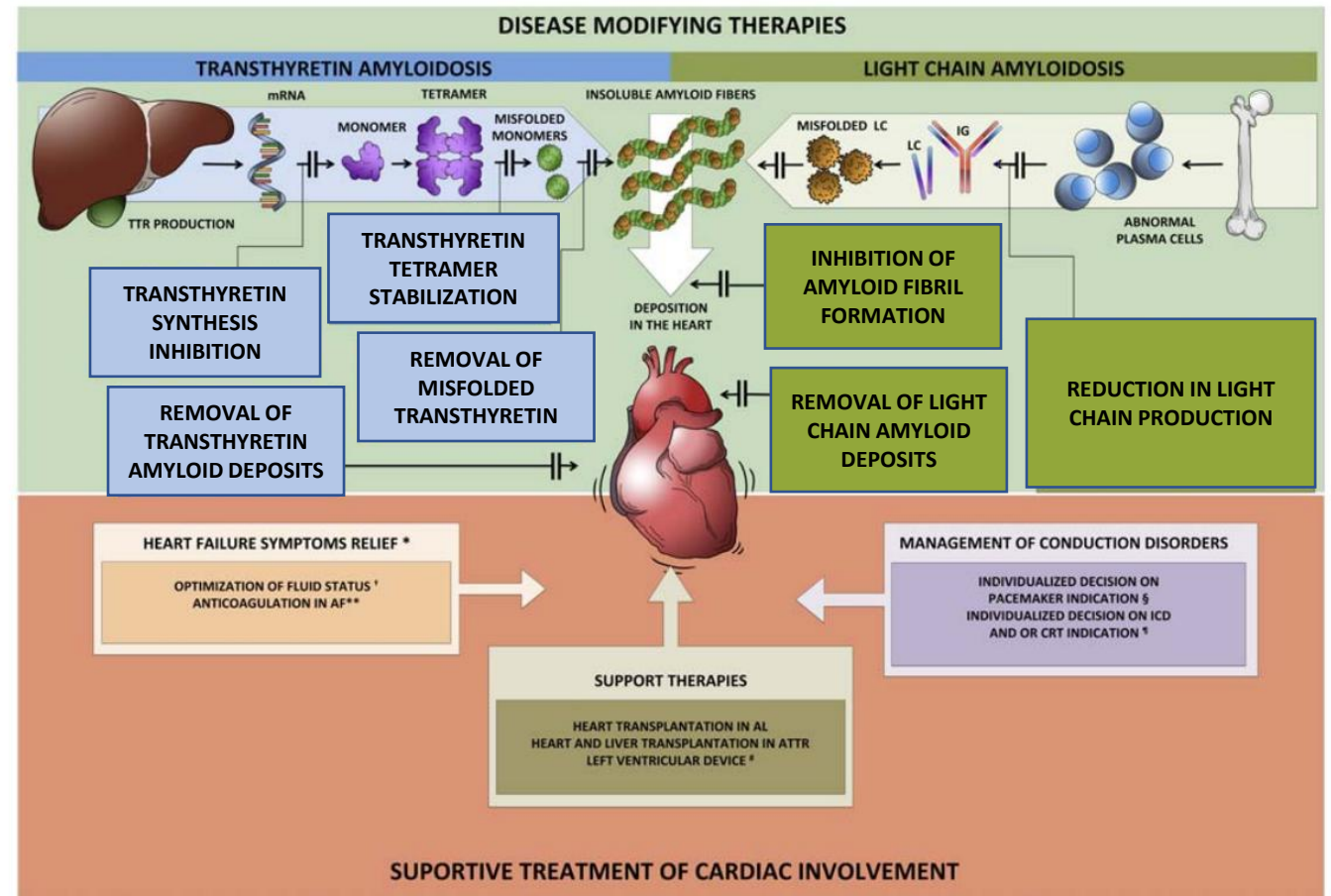
Léčba srdeční amyloidózy

- **Podpůrná / paliativní – typ srdeční amyloidózy není podstatný**
 - odlišnosti od běžné léčby srdečního selhání
- **Kauzální – specifická dle typu srdeční amyloidózy**
 - kruciální role diferenciální dg. srdečních amyloidóz



Léčba srdeční amyloidózy

Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis

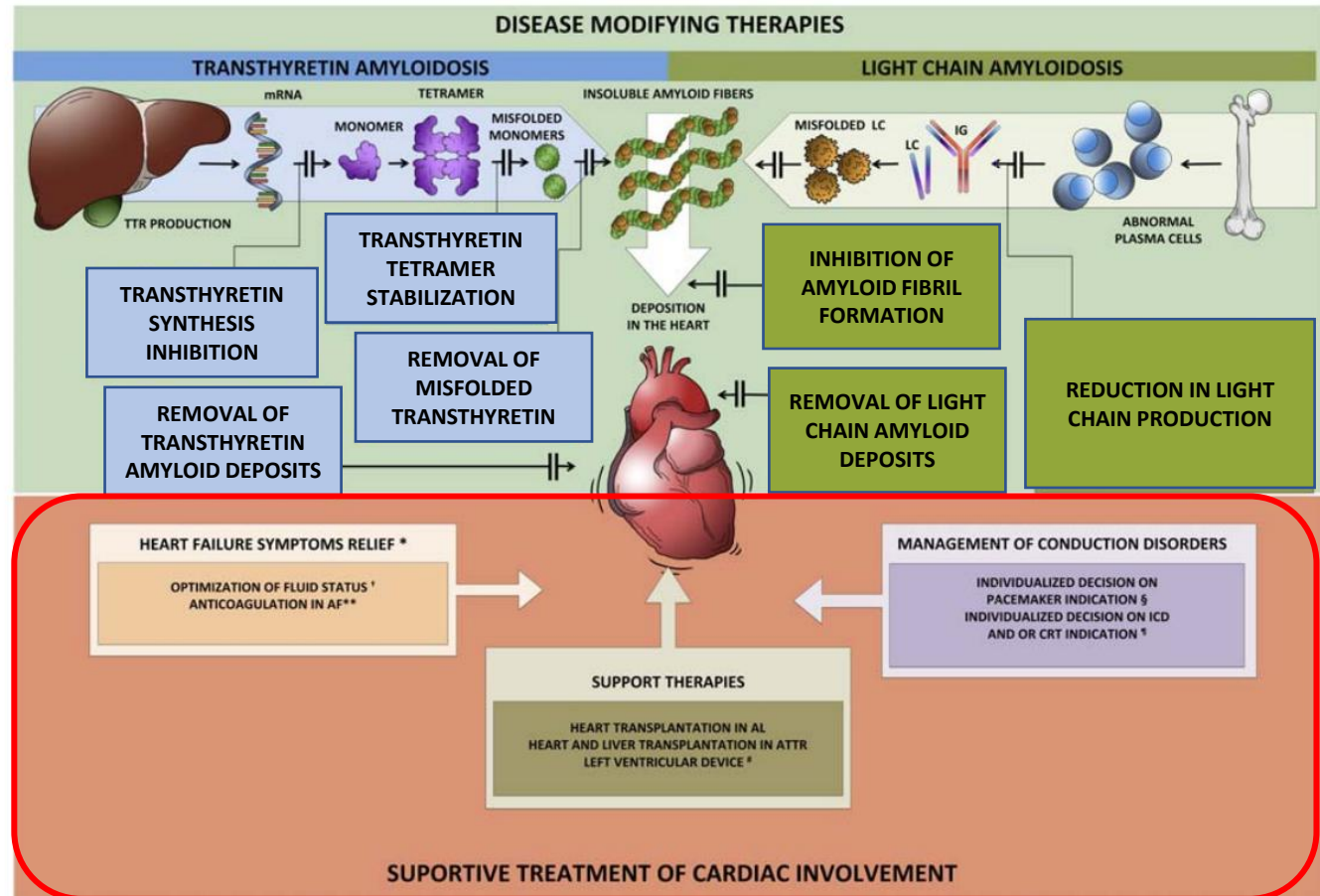


adaptováno dle: Curr. Treat. Options in Oncol. (2020) 21: 36



Léčba srdeční amyloidózy

Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis



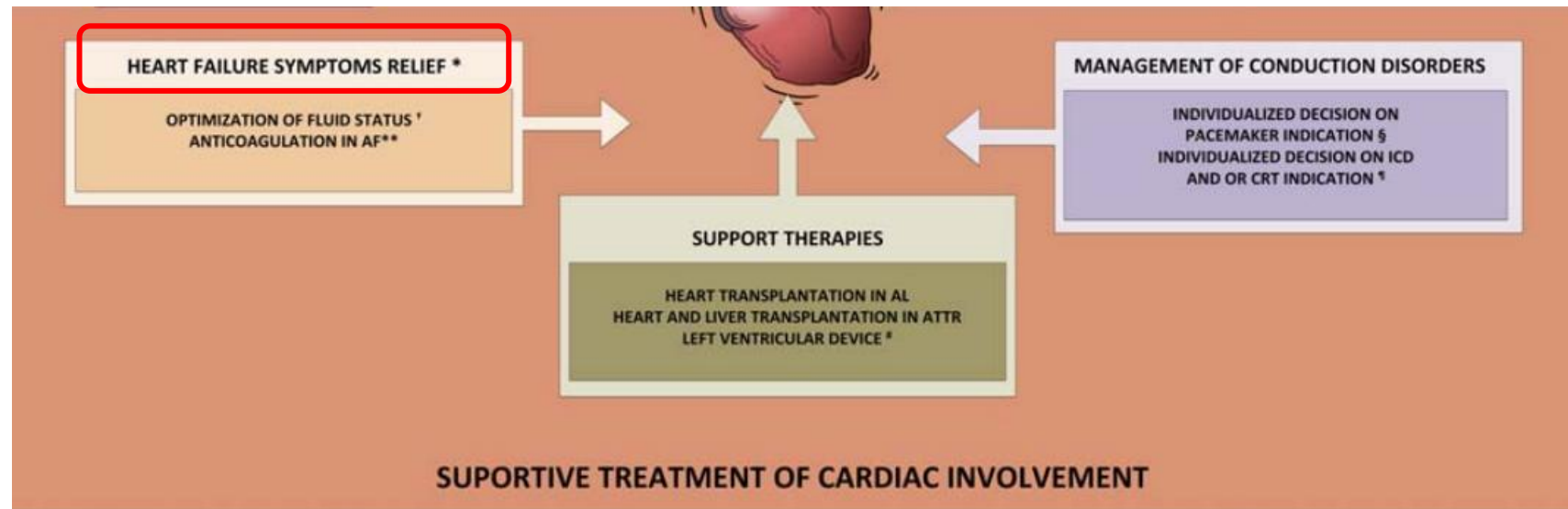
adaptováno dle: Curr. Treat. Options in Oncol. (2020) 21: 36

**Nespecifická a podpůrná léčba
– shodná u všech typů
srdečních amyloidóz**



Léčba srdeční amyloidózy

Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis



Curr. Treat. Options in Oncol. (2020) 21: 36



Léčba srdečního selhání u SA

Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis

HF medical therapy

The general approach to patients with CA and HF symptoms should initially consider diet counseling, mainly for sodium restriction and daily weight orientations, to guide diuretic treatment, particularly with loop diuretics to relieve congestion and control symptoms. HF therapy in CA patients is mostly dependent on the monitoring of fluid balance and diuretic usage, and it is suggested that a combination of loop diuretics and an aldosterone antagonist is the most effective approach.

Curr. Treat. Options in Oncol. (2020) 21: 36



Léčba srdečního selhání u SA

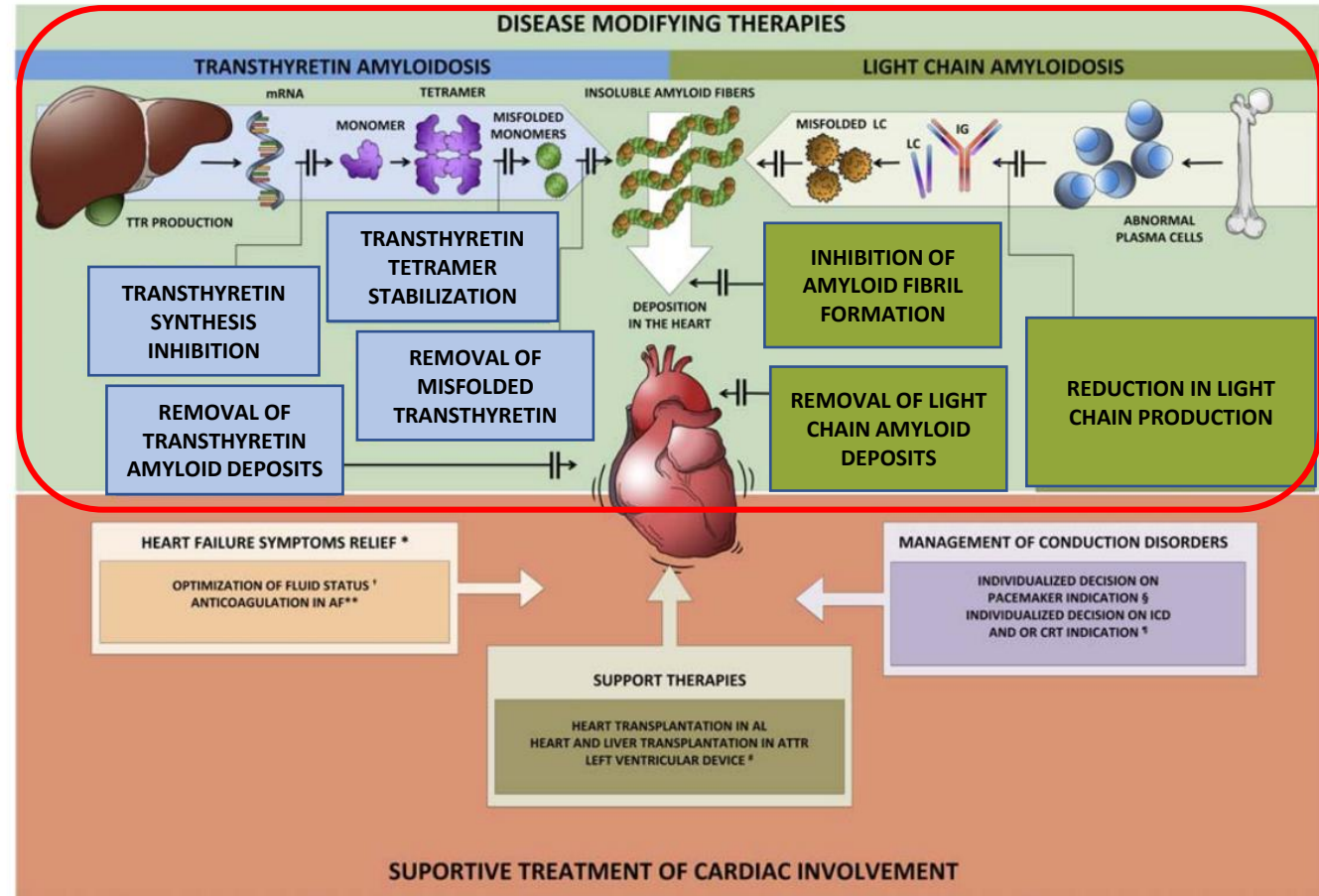
- Je nutné opatrné dávkování diuretik vzhledem k úzkému rozmezí optimálních plicních tlaků LK.
- Pacienti se srdeční amyloidózou mají často hypotenzi a poruchy vedení vzruchu, což limituje použití standardní léčby srdečního selhání (RAASi, BB).
- Tato léčba navíc nemá žádná data o možném prognostickém efektu u nemocných se srdeční amyloidózou.
- U digoxinu hrozí riziko tkáňové toxicity vzhledem k jeho vazbě na amyloidní fibrily v myokardu i při terapeutických sérových hladinách.



Léčba srdeční amyloidózy

Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis

Specifická kauzální léčba se zásadně liší u jednotlivých typů amyloidózy



adaptováno dle: Curr. Treat. Options in Oncol. (2020) 21: 36

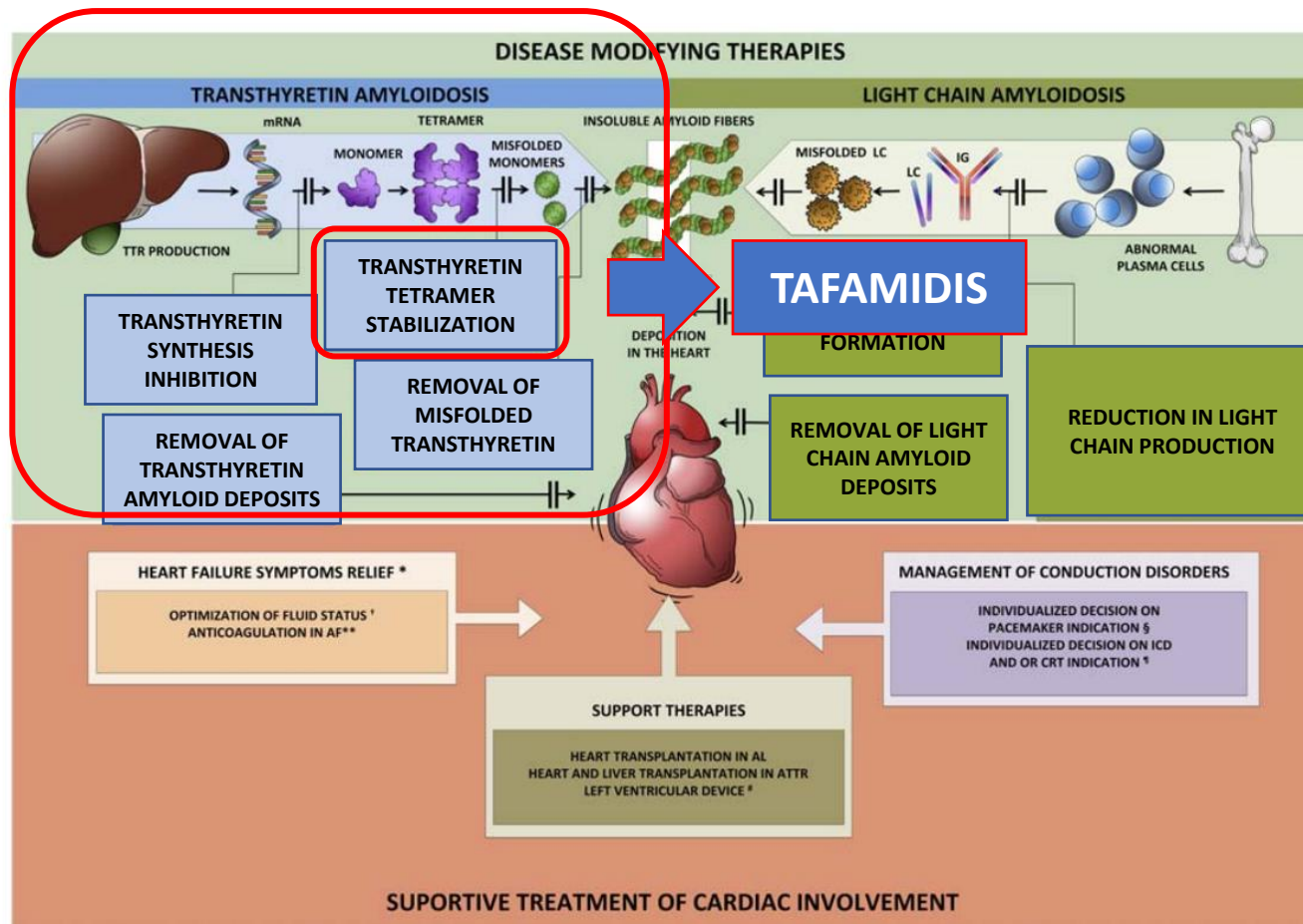


Léčba srdeční ATTR amyloidózy

Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis

Specifická kauzální léčba se zásadně liší u jednotlivých typů amyloidózy

Jedinou léčbou ATTR-CM, která má v současnosti jasná data, je stabilizace tetrameru transthyretinu pomocí tafamidisu



adaptováno dle: Curr. Treat. Options in Oncol. (2020) 21: 36



Co říkají US guidelines?

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	B-R	1. In select patients with wild-type or variant transthyretin cardiac amyloidosis and NYHA class I to III HF symptoms, transthyretin tetramer stabilizer therapy (tafamidis) is indicated to reduce cardiovascular morbidity and mortality (1).

Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-e1032



Co říkají ESC guidelines?

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

Recommendations for the treatment of transthyretin amyloidosis-cardiac amyloidosis

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Tafamidis is recommended in patients with genetic testing proven hereditary hTTR-CMP and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B
Tafamidis is recommended in patients with wtTTR-CA and NYHA class I or II symptoms to reduce symptoms, CV hospitalization and mortality. ⁹⁷⁹	I	B



ATTRACT – charakteristika pacientů

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

METHODS

In a multicenter, international, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned 441 patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in a 2:1:2 ratio to receive 80 mg of tafamidis, 20 mg of tafamidis, or placebo for 30 months.

Characteristic	Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)
Age — yr		
Mean	74.5±7.2	74.1±6.7
Median (range)	75 (46–88)	74 (51–89)
Sex — no. (%)		
Male	241 (91.3)	157 (88.7)
Female	23 (8.7)	20 (11.3)

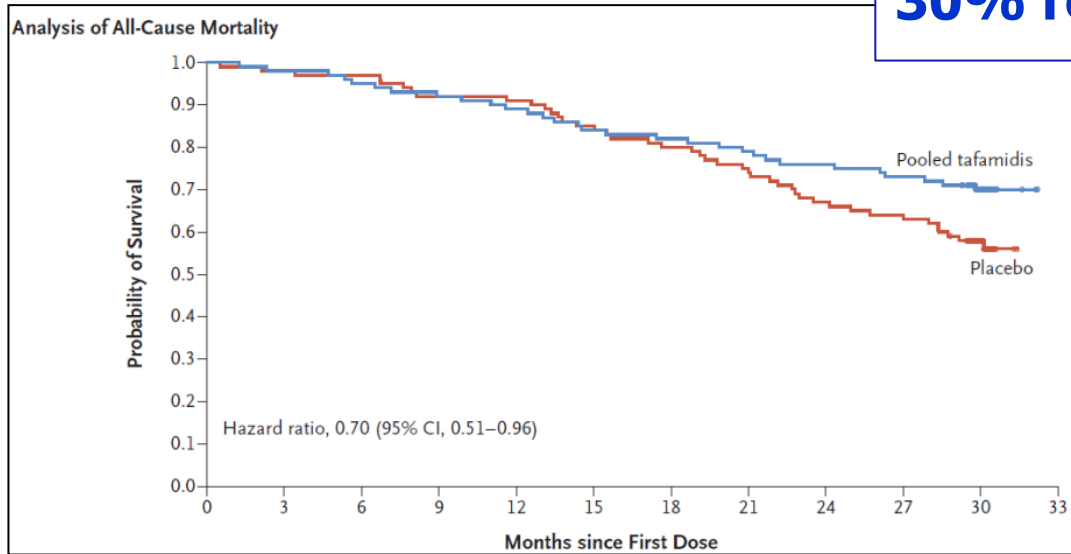
TTR genotype — no. (%)		
ATTRm	63 (23.9)	43 (24.3)
ATTRwt	201 (76.1)	134 (75.7)
Blood pressure — mm Hg		
Supine		
Systolic	115.4±15.4	115.1±15.7
Diastolic	70.4±10.3	70.2±9.5

NYHA Class — no. (%)		
Class I	24 (9.1)	13 (7.3)
Class II	162 (61.4)	101 (57.1)
Class III	78 (29.5)	63 (35.6)
Modified BMI†	1058.8±173.8	1066.4±194.4
NT-proBNP level — pg/ml		
Median	2995.9	3161.0

N Engl J Med 2018;379:1007-16.

ATTRACT - výsledky

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy



30% redukce mortality

32% redukce CV hospitalizací

C Frequency of Cardiovascular-Related Hospitalizations

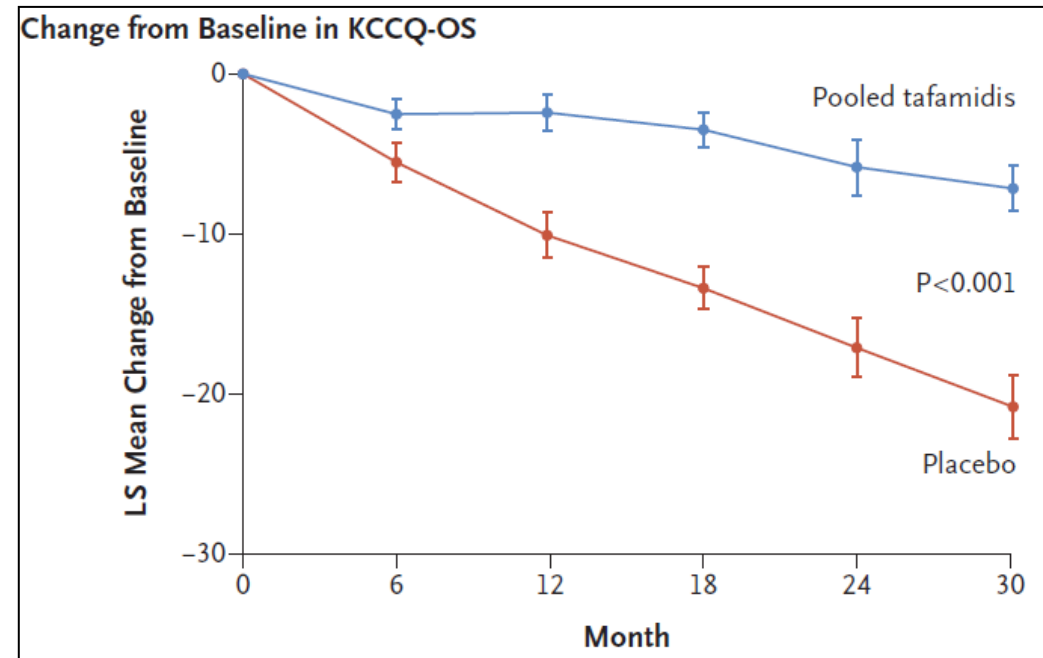
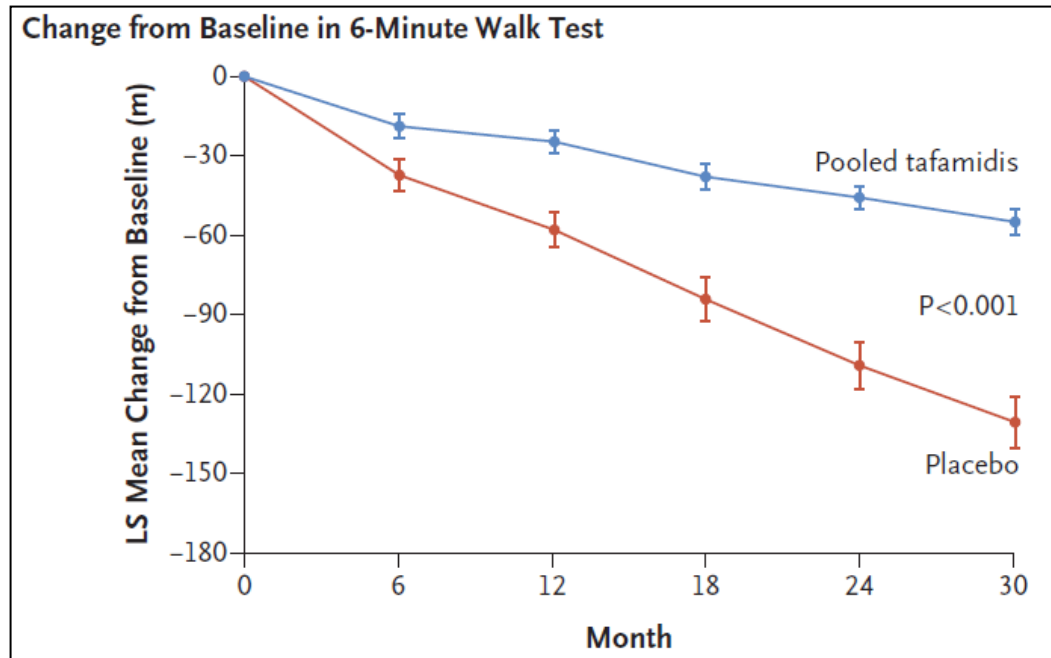
	No. of Patients	No. of Patients with Cardiovascular- Related Hospitalizations		Pooled Tafamidis vs. Placebo Treatment Difference relative risk ratio (95% CI)
		total no. (%)	no. per yr	
Pooled Tafamidis	264	138 (52.3)	0.48	0.68 (0.56–0.81)
Placebo	177	107 (60.5)	0.70	

N Engl J Med 2018;379:1007-16.



ATTRACT - výsledky

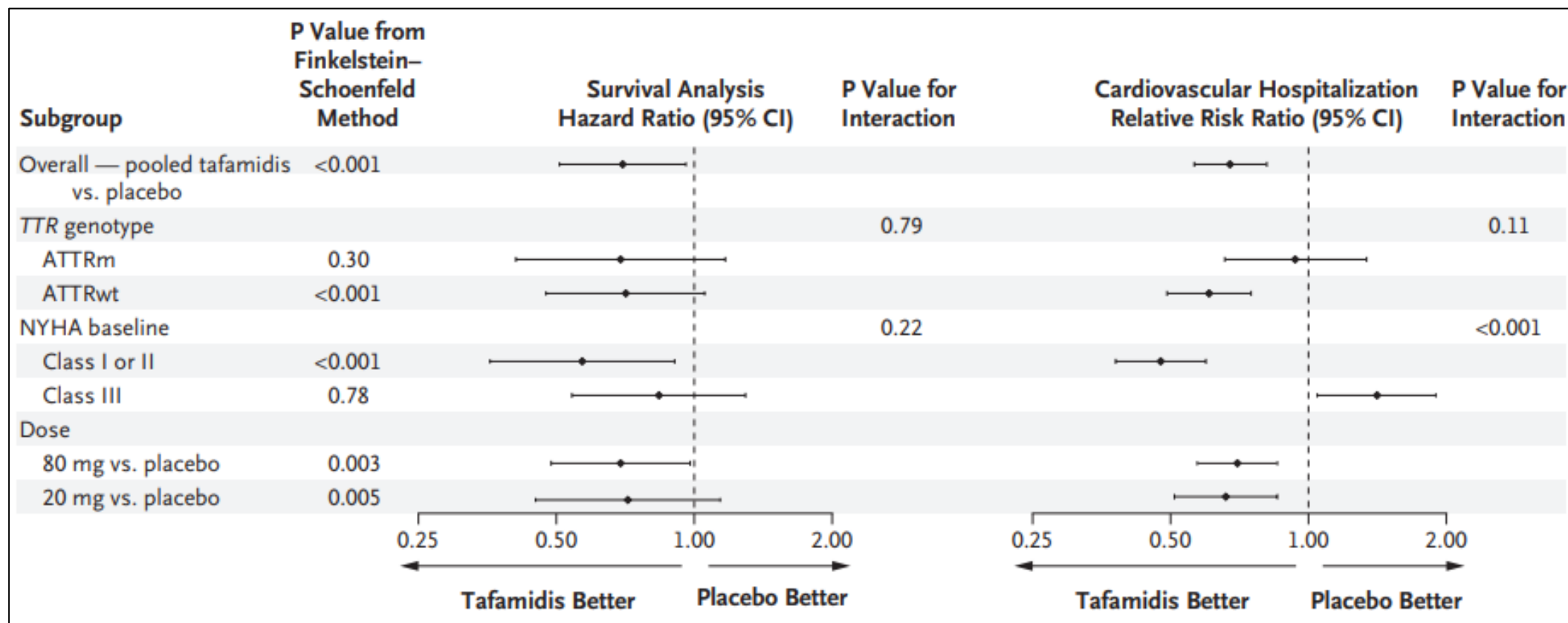
Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy



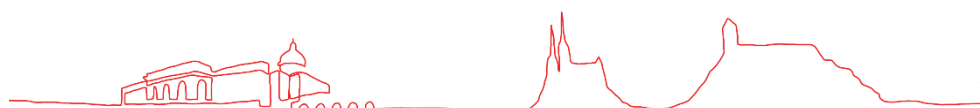
N Engl J Med 2018;379:1007-16.



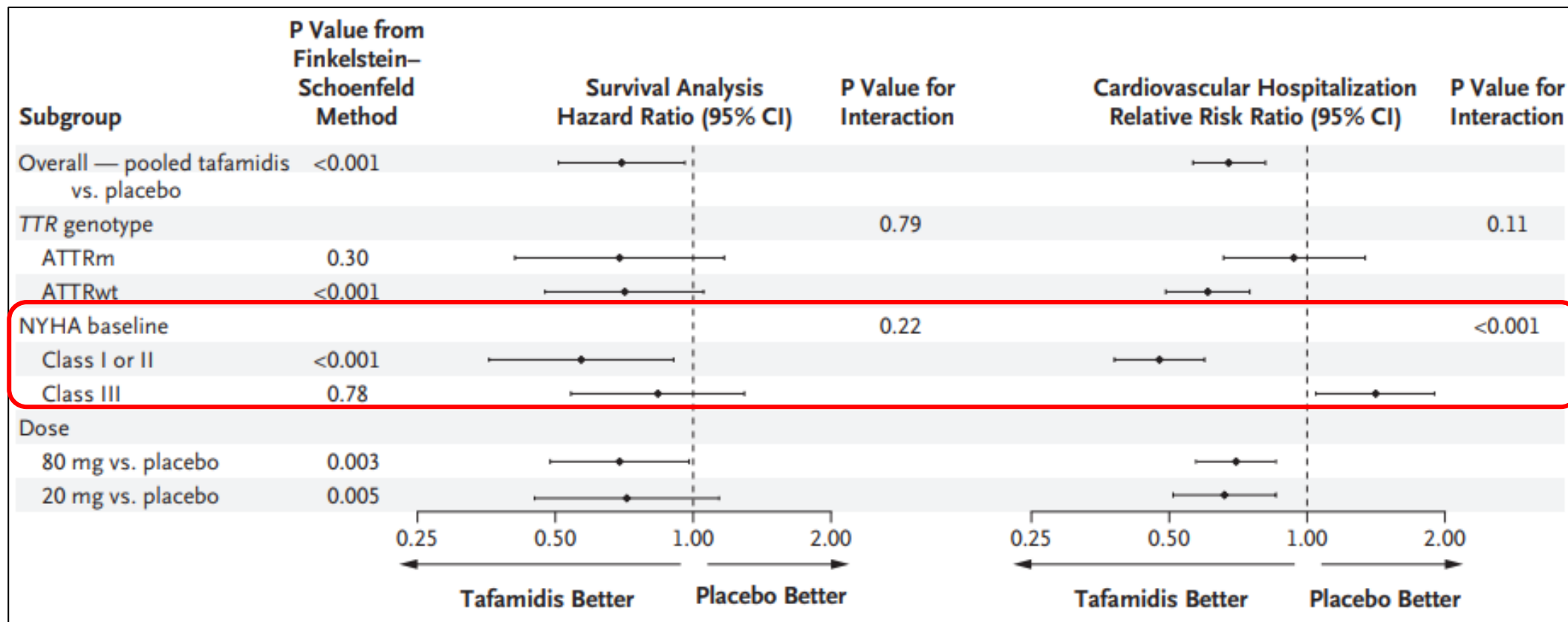
ATTRACT – analýza podskupin



N Engl J Med 2018;379:1007-16.



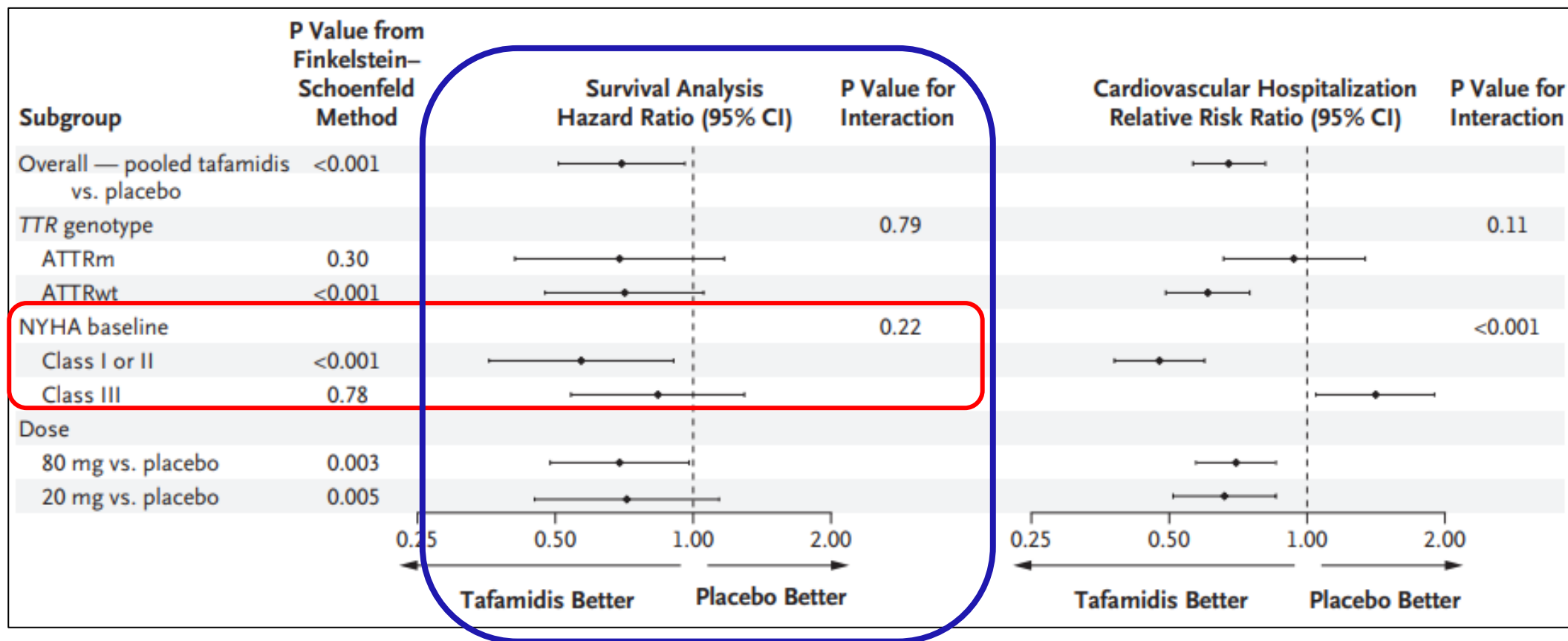
ATTRACT – analýza podskupin – třída NYHA klasifikace



N Engl J Med 2018;379:1007-16.

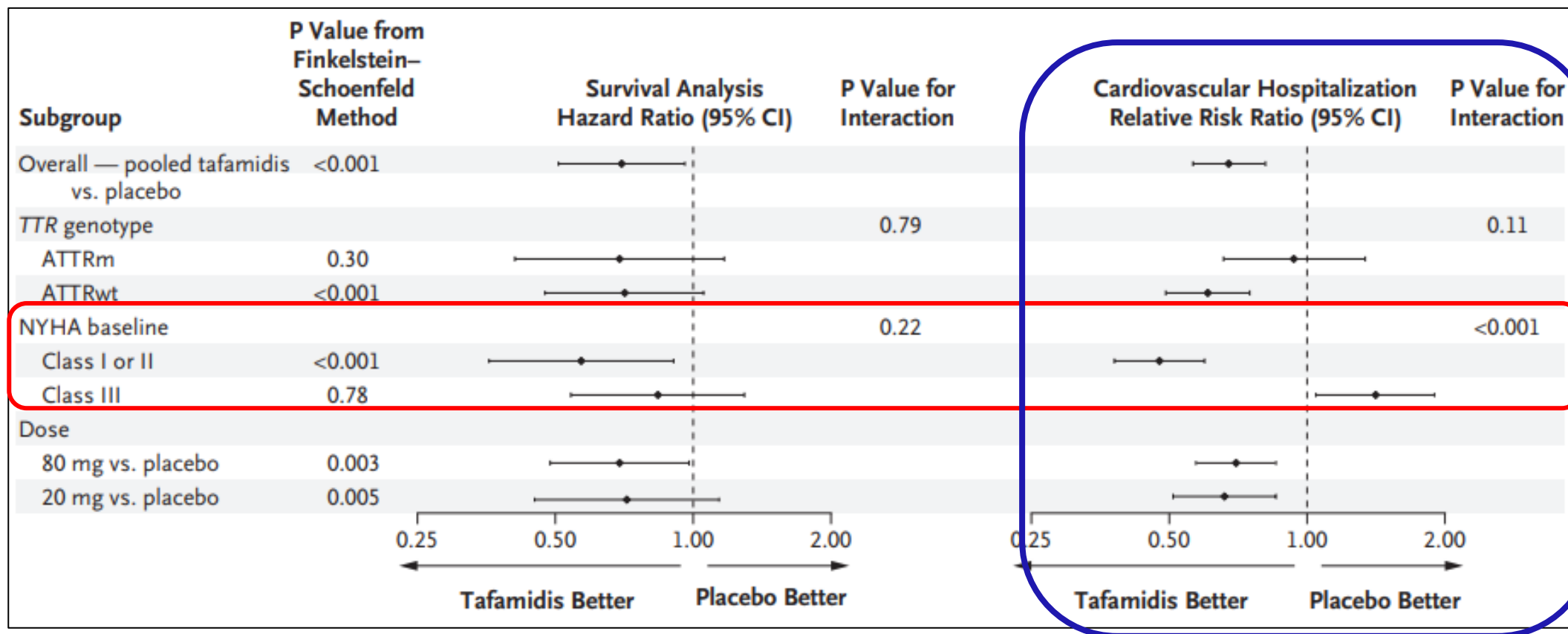


ATTRACT – analýza podskupin – třída NYHA klasifikace



N Engl J Med 2018;379:1007-16.

ATTRACT – analýza podskupin – třída NYHA klasifikace



N Engl J Med 2018;379:1007-16.



Kritéria pro nasazení léčby ATTR-CM tafamidisem v ČR

- Jednoznačný průkaz ATTR-CM divokého typu (ATTRwt)
- Přítomnost symptomů srdečního selhání ve funkčních třídě NYHA I a II
- Hodnota eGFR ≥ 25 ml/min/1,73m²
- Nepřítomnost významného multiorgánového postižení (např. významná hepatopatie, neovlivnitelná těžká malnutrice)
- Nepřítomnost jiného závažného onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců
- Nepřítomnost těžké demence či jiného devastujícího neurologického onemocnění
- Dosavadní dobrá kvalita života

ROZHODNUTI_VYNDAQEL_LPVO_SUKLS117667_2022

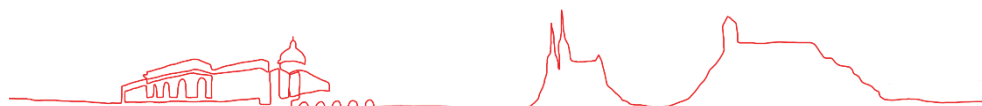
<https://verso.sukl.cz>



Kritéria pro ukončení léčby ATTR-CM tafamidisem v ČR

- Progrese symptomů srdečního selhání do funkční třídy NYHA IV
- Pokles eGFR < 25 ml/min/1,73m²
- Progredující těžká hepatopatie či malnutrice
- Objevení se jiného závažného onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců
- Rozvoj těžké demence či jiného devastujícího neurologického onemocnění
- Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou
- Přání pacienta

ROZHODNUTI_VYNDAQEL_LPVO_SUKLS117667_2022
<https://verso.sukl.cz>



Kritéria léčby ATTR-CM v ČR - diskuze

- V analýze podskupin studie ATTR-ACT nebyl shledán statisticky významný efekt léčby tafamidisem na primární kombinovaný end-point celkové mortality a výskyt hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s výchozí klasifikací NYHA třídy III ($p=0,7819$).
- Celková mortalita ale byla léčbou tafamidisem výrazně pozitivně ovlivněna i u pacientů s výchozí klasifikací NYHA třídy III.
- **Celkový nevýznamný výsledek primárního kombinovaného end-pointu byl u této skupiny nemocných dán vyšší mírou hospitalizací pro srdeční selhání, což mohlo být dáno právě delším přežitím těchto nemocných s pokročilým fenotypem léčených tafamidisem.**

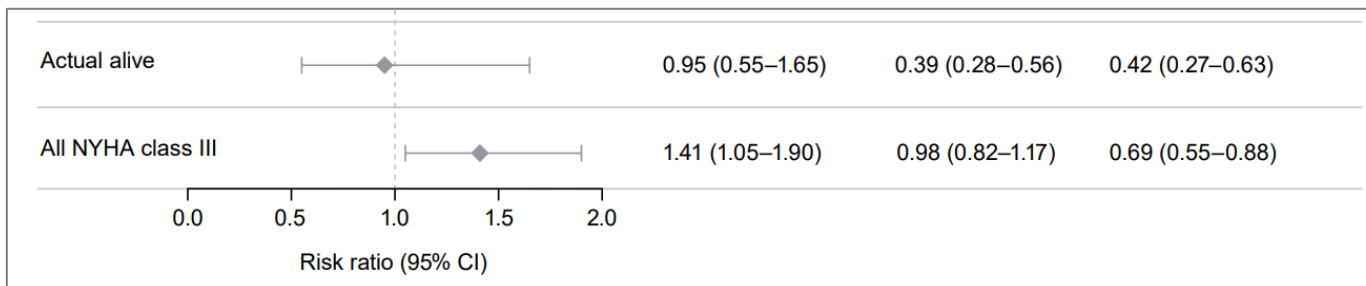
ROZHODNUTI_VYNDAQEL_LPVO_SUKLS117667_2022
<https://verso.sukl.cz>



Kritéria léčby ATTR-CM v ČR - diskuze

- Celkový nevýznamný výsledek primárního kombinovaného end-pointu byl u této skupiny nemocných dán vyšší mírou hospitalizací pro srdeční selhání, což mohlo být dáno právě delším přežitím těchto nemocných s pokročilým fenotypem léčených tafamidisem.

Estimating the Effect of Tafamidis on Cardiovascular-Related Hospitalization in NYHA Class III Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Presence of Death



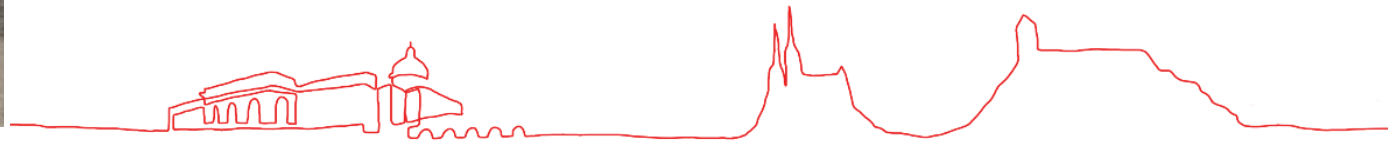
ACT. **Conclusions:** Initial data from ATTR-ACT likely underestimated the effect of tafamidis on CV-related hospitalizations due to the **confounding effect of death**. When SACE was used to adjust for survivor bias, there was a 24% reduction in the frequency of CV-related hospitalization in NYHA class III patients treated with tafamidis.

Cardiology 2022;147:398-405

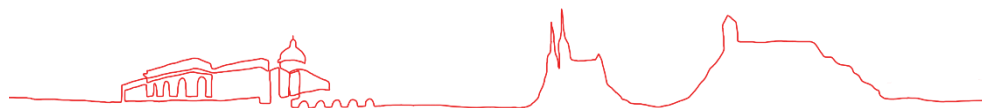
Závěry

- Stojíme na prahu revoluční možnosti léčby nemocných s ATTR-CM s potenciálem snížení mortality i morbidity.
- Prvním preparátem, u kterého máme k dispozici přesvědčivá data o pozitivním efektu léčby u ATTR-CM, je tafamidis.
- Dostupnost této léčby podtrhuje potřebu maximálního úsilí pro včasnou a přesnou diagnostiku ATTR-CM, protože úhradové podmínky (v souladu s ESC guidelines) umožňují nasazení léčby pouze nemocných s méně pokročilými symptomy srdečního selhání.





Děkuji za pozornost!



Výdej léčivého přípravku tafamidis je vázán na lékařský předpis.
Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.
Úplná informace o přípravku je dostupná u zástupce společnosti Pfizer
nebo na www.pfizer.cz/vpois.

