

Studie ATTR-ACT: přelom v léčbě transthyretinové srdeční amyloidózy

Tomáš Paleček¹, Jan Krejčí²

¹II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

²I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Ke klinicky relevantnímu poškození srdce mohou vést AL (light-chain) amyloidóza či transthyretinová amyloidóza (ATTR), která se vyskytuje v podobě hereditární nebo jako tzv. senilní ATTR. Senilní ATTR je v poslední době věnována zvýšená pozornost pro její stále častější záchyt. ATTR je také příkladem onemocnění manifestujícího se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí, které má specifickou etiologii. Léčba ATTR amyloidové kardiomyopatie doposud spočívala ve zvyklé terapii srdečního selhání, ve specifických případech pak v ortotopické transplantaci jater, či jater a srdce. Tafamidis patří mezi stabilizátory transthyretinu, zabráňuje jeho disociaci a následné tvorbě amyloidu. Jeho podávání je již využíváno ke zpomalení progresu periferní neuropatie u nemocných s hereditární ATTR polyneuropatií. Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě-slepá a placebem kontrolovaná studie ATTR-ACT zkoumala efektivitu a bezpečnost léčby tafamidisem u nemocných se srdečním selháním na podkladě ATTR amyloidové kardiomyopatie. V porovnání s placebem měla 30měsíční terapie tafamidisem statisticky významný vliv jak na celkovou mortalitu (30% redukce), tak na výskyt hospitalizací z kardiovaskulárních příčin (32% redukce). Signifikantně byla též ovlivněna změna funkční kapacity v šestiminutovém testu chůze a kvalita života dle Kansaského dotazníku. Léčba tafamidisem byla bezpečná a dobře tolerována. Studie ATTR-ACT tedy jasně demonstrovala efekt léčby tafamidisem u nemocných s ATTR amyloidovou kardiomyopatií a srdečním selháním. Jedná se o prvou velkou studii, prokazující efekt specifické léčby u této skupiny nemocných, kteří patrně představují ne úplně zanedbatelnou část jedinců se srdečním selháním se zachovalou, resp. mírně sníženou ejekční frakcí.

Klíčová slova: transthyretinová amyloidóza, kardiomyopatie, srdeční selhání, tafamidis.

ATTR-ACT Study: breakthrough in the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis

AL (light-chain) amyloidosis and transthyretin-related amyloidosis (ATTR), either hereditary or senile, lead to clinically relevant cardiac disease. Recently, increased attention is paid to senile ATTR due to its increasingly frequent capture. ATTR also represents an example of the disease manifesting as heart failure with preserved ejection fraction due to specific etiology. So far, treatment of ATTR amyloid cardiomyopathy was based on conventional heart failure therapy; orthotopic liver transplantation or combined heart and liver transplantation was indicated only in few cases. Tafamidis is a TTR-stabilizer that prevents its dissociation and thus subsequent amyloid formation. It is already administered in patients with hereditary ATTR polyneuropathy in order to slow the progression of peripheral neuropathy. International, randomized, double-blind and placebo controlled ATTR-ACT trial was designed to assess the efficacy and safety of tafamidis in treatment of patients with heart failure due to ATTR amyloid cardiomyopathy. Compared to placebo, 30 months of tafamidis therapy had statistically significant effect on both all-cause mortality (30% reduction) and cardiovascular hospitalization (32% reduction). The change of functional capacity in the 6-minute walk test as well as the quality of life according to the Kansas Cardiomyopathy Questionnaire were also significantly influenced by tafamidis administration. The therapy with tafamidis was safe and well tolerated. The ATTR-ACT trial therefore clearly demonstrated the positive effect of tafamidis in patients with ATTR amyloid cardiomyopathy and heart failure. The ATTR-ACT trial is the first major study demonstrating the effect of specific therapy in this group of patients who probably represent not a negligible portion of individuals suffering from heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction.

Key words: transthyretin amyloidosis, cardiomyopathy, heart failure, tafamidis.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., tpalec@lf1.cuni.cz

II. interní klinika VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(1): 45–48

Amyloidózy představují skupinu onemocnění, pro něž je charakteristická extracelulární depozice amorfních bílkovinných hmot fibrilární struktury. Lze je dělit podle rozsahu postižených orgánů na systémové nebo lokalizované, podle příčiny zvýšené produkce prekurzoru na formy získané či hereditární, geneticky podmíněné, a konečně dle typu konkrétního fibrilárního prekurzoru, tj. amyloidogenního proteinu. V současnosti je známo cca 30 typů rozdílných fibrilárních proteinů, které mohou vést ke vzniku amyloidózy (1).

Ke klinicky relevantnímu postižení srdce mohou vést v zásadě dva typy amyloidózy: systémová AL amyloidóza, dříve zvaná primární, a transthyretinová (ATTR) amyloidóza (1). AL amyloidóza je nejčastěji diagnostikovanou formou amyloidózy v rozvinutých zemích. Dochází u ní k abnormální produkci lehkých řetězců imunoglobulinů κ či λ , nebo jejich fragmentů, v důsledku existence patologického klonu plazmatických buněk. U většiny nemocných s AL amyloidózou je přítomno multiorgánové postižení. Kromě srdce jsou nejčastěji postiženy ledviny, játra, periferní a autonomní nervstvo; nicméně postižena může být v podstatě jakákoli tkáň těla. Symptomatické postižení srdce je v době diagnózy přítomno u asi 20 % jedinců. Tíže kardiálního postižení je hlavním prognostickým faktorem u AL amyloidózy a stratifikace nemocných vycházející především z hladin kardiálních biomarkerů – NT-proBNP a troponinu T – je základem klinického rozhodování ve smyslu volby a sledování efektivity optimální specifické léčby při minimalizaci její toxicity (2).

Transthyretin (TTR), dříve nazývaný prealbumin, je homotetramerický plazmatický protein, který je prakticky výlučně tvořen v játrech a jehož funkcí je transport thyroxinu a vitamínu A. S depozicí TTR jsou asociovány dvě formy amyloidózy. Hereditární mATTR amyloidóza je autosomálně dominantně dědičnou chorobou podmíněnou mutacemi v TTR genu a představuje nejčastější formu familiární amyloidózy obecně. Klinicky se manifestuje jako senzomotorická polyneuropatie (i s postižením i autonomního nervstva), amyloidová kardiomyopatie či jako kombinace obojího. Výskyt mATTR amyloidózy je do značné míry geograficky závislý, typicky je tato choroba diagnostikována v přímořských státech Evropy, v USA a Japonsku; v regionu střední Evropy včetně

České republiky je záchyt mATTR amyloidózy minimální. Celosvětově je nejčastější mutace Val30Met, která vede prakticky výlučně k polyneuropatii. Velmi častou je také mutace Val122Ile, kterou lze nalézt u cca 4 % afroamerické populace a jež podmiňuje rozvoj těžké progresivní amyloidové kardiomyopatie, obvykle bez neurologického postižení (1).

Druhou formou ATTR amyloidózy pak představuje senilní systémová amyloidóza (wtATTR), podmíněná depozicí tzv. divoké (wild-type), nemutované formy TTR. Přes svůj název postihuje wtATTR prakticky výlučně jen srdce; mezi další manifestace pak typicky patří syndrom karpálního tunelu, přítomný u většiny postižených jedinců, a to i několik let před vývojem amyloidové kardiomyopatie, možná je též atraumatická ruptura šlachy bicepsu, neuropatická bolest či ortostatická hypotenze. Senilní amyloidóza byla klasicky diagnostikována u mužů starších 70 let, současné poznatky ale ukazují, že k její manifestaci může dojít již i v páté dekádě života a postiženy mohou být také ženy (3).

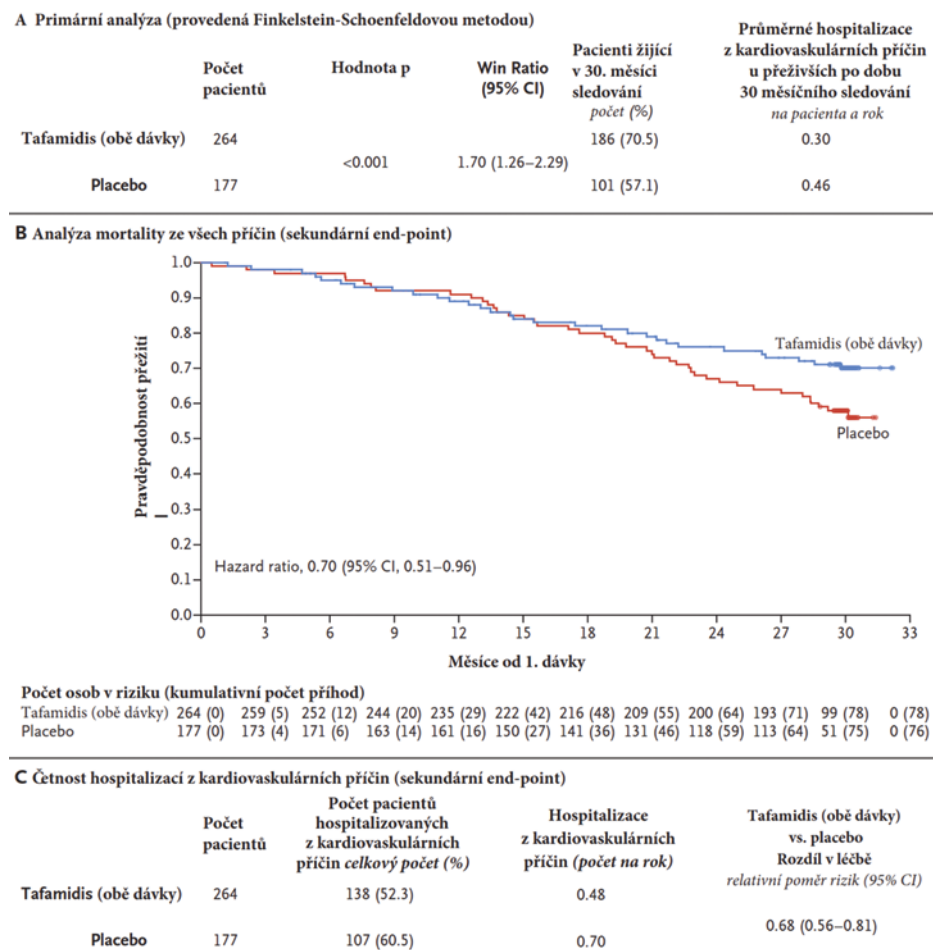
Základem diagnostiky srdeční amyloidózy je stále provedení echokardiografického vyšetření, které, i v kombinaci s EKG, podpoří klinické podezření na přítomnost amyloidové kardiomyopatie. Samotná echokardiografie ale nedokáže přesně stanovit, o jaký typ amyloidózy v daném případě jde. Je velmi důležité, že v současnosti máme k dispozici další neinvazivní diagnostické nástroje, kterými můžeme odlišit ATTR od AL amyloidózy, resp. ATTR přímo diagnostikovat. Jedná se o laboratorní vyšetření poměru volných lehkých řetězců κ a λ společně s imunoelktroforézou séra a provedení speciálního scintigrafického vyšetření. Zřetelně abnormální poměr κ/λ s pozitivitou M-komponenty při imunoelktroforéze nasvědčuje přítomnosti patologického klonu plazmatických buněk v kostní dřeni a směřuje další diagnostiku k potvrzení či vyloučení AL amyloidózy. Naopak normální poměr κ/λ a negativní výsledek imunoelktroforézy s 99% jistotou vylučují přítomnost AL amyloidózy (4). V tomto případě je pak ideální provést některou ze scintigrafických metod, původně určených k vyšetření skeletu a využívajících ^{99m}Tc -fosfátové deriváty. V Evropě se jedná o především tzv. DPD scan s podáním ^{99m}Tc -3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylové kyseliny, v USA pak o ^{99m}Tc -pyrofosfát. Řada prací demonstrovala výraznou aviditu ATTR amyloidózy pro ^{99m}Tc -

fosfátové deriváty v kontrastu s jejich nulovým či minimálním vychytáváním v myokardu postiženém AL amyloidózou. Recentní multicentrická studie pak ukázala, že senzitivita scinitigrafie pro vyloučení ATTR amyloidózy je větší než 99 %, přičemž kombinace pozitivního skanu s negativním výsledkem vyšetření poměru volných lehkých řetězců κ a λ a imunoelktroforézy séra je 100 % specifická pro přítomnost ATTR amyloidózy. Na základě laboratorního vyšetření vylučujícího AL amyloidózu a jasně pozitivního výsledku scintigrafie je tak možné diagnostikovat ATTR amyloidózu u řady jedinců bez nutnosti provedení endomyokardiální biopsie (5).

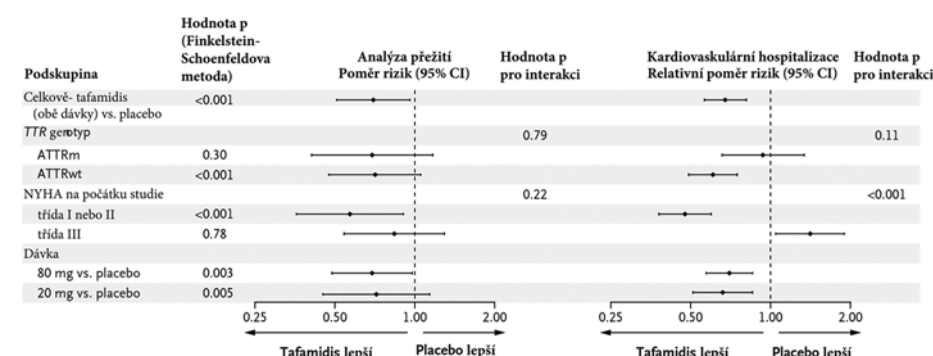
ATTR amyloidóze, speciálně wtATTR, je i díky pokrokům v neinvazivní diagnostice v posledních létech věnována zvýšená pozornost. Její obecná prevalence v populaci není přesně známá, ale výsledky nedávno provedených studií ukazují, že právě wtATTR amyloidóza je relativně opomíjenou příčinou srdečního selhání se zachovalou (HFPEF) či hraniční ejekční frakcí (HFmrEF) u starších jedinců. V práci Selmy Mohammed et al. byla depozice wtTTR autopticky detekována u 8 % jedinců léčených pro HFPEF pro a zemřelých ve věku 65–75 let a u 32 % nemocných starších 75 let (6). V prospektivní studii španělských autorů byl u 120 jedinců starších 60 let přijatých k hospitalizaci pro HFPEF s echokardiograficky verifikovanou hypertrofií levé komory proveden DPD scan (7). Pozitivní výsledek konzistentní s přítomností ATTR amyloidózy byl zjištěn u 13 % nemocných, z toho 50 % žen, u kterých byla následným negativním genetickým vyšetřením stanovena diagnóza wtATTR. Je zajímavé, že velmi podobná prevalence wtATTR, konkrétně 16 %, byla na základě DPD skenu zjištěna u nemocných s těžkou aortální stenózou podstupujících TAVI (8). Přítomnost wtATTR byla u těchto jedinců asociována s přítomností low-flow-low-gradient subtypem aortální stenózy a s výraznější hypertrofií levé komory s mírně redukovanou ejekční frakcí. Recentní studie též ukázaly, že ATTR srdeční amyloidóza je progresivní onemocnění s výraznou morbiditou a mortalitou. Medián přežití nemocných s wtATTR kardiomyopatií činí od stanovení diagnózy 3,6 roku a u pacientů s mATTR jen 2,5 roku (3, 9).

Je proto logické, že s narůstající četností ATTR srdeční amyloidózy je pozornost věnována i novým možnostem léčby této choroby. Doposud byla totiž léčba ATTR kardiomyopatie

Obr. 1. Primární analýza studie a její komponenty. Na panelu A jsou demonstrovány výsledky primární analýzy studie provedené Finkelstein-Schoenfeldovou metodou. Panel B zobrazuje analýzu celkové mortality (sekundární konečný cíl /end-point/ studie). Panel C demonstruje četnost hospitalizací z kardiovaskulárních příčin (sekundární konečný cíl /end-point/ studie)



Obr. 2. Celkové výsledky studie a výsledky podskupin vycházející z Finkelsteinovy-Schoenfeldovy metody, celková mortalita a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. Celková mortalita byla hodnocena podle Coxova modelu proporcionálních rizik, kdy léčba a stratifikační faktory byly brány jako kovariáty. Četnost kardiovaskulárních hospitalizací byla hodnocena pomocí Poissonova regresního modelu (ATTRm, hereditární forma transthyretinové amyloidózy; ATTRwt, senilní forma transthyretinové amyloidózy)



omezena pouze na omezenou terapii městnatvého srdečního selhávání v podobě podávání diuretik v kombinaci s antagonisty mineralokortikoidních receptorů, event. na antiarytmickou léčbu. Pouze v případě mATTR je možná u vysoce selektovaných jedinců ortotopická transplan-

tace jater, event. kombinovaná transplantace jater a srdce (10). V současnosti existují tři směry, jimiž se ubírá výzkum na poli léčby ATTR a které se snaží zasáhnout na různých místech patogeneze amyloidové depozice. Jedná se jednak o snížení produkce TTR v játrech pomocí ma-

lych interferujících RNA či antisense oligonukleotidů, dále o stabilizaci již existujícího TTR tetrameru a konečně o odstranění depozit TTR z tkání (zkoušen je např. doxycyklin s kyselinou tauroursodeoxycholovou, epigallocatechin galát nebo protilátky proti sérovému amyloidovému proteinu) (1).

Nejdále je stran průkazu efektivity léčby strategie zaměřená na stabilizaci TTR. Zkoušen byl diflunisal, nesteroidní antiflogistikum, jehož užití je kontroverzní vzhledem ke známým negativním důsledkům trvalé inhibice cyklooxygenázových enzymů. Největší nadějí pro léčbu ATTR představuje v současnosti tafamidis. Jedná se o benzoxazolový derivát, který se vysoce selektivně a s výraznou afinitou váže na vazebná místa TTR pro thyroxin a blokuje tak disociaci TTR tetrameru na jeho monomery a následnou amyloidogenezi (11). Na základě pozitivních výsledků randomizované, dvojité slepé studie TTR-FAP je léčba tafamidsem již používána ke zpomalení progresu periferní neuropatie o nemocných s familiární ATTR polyneuropatií (12). Otevřená studie fáze dvou amerických autorů demonstrovala, že podávání tafamidu po dobu 12 měsíců stabilizovalo wtATTR amyloidovou kardiomyopatii u 31 nemocných a tato léčba byla dobře tolerována.

V roce 2013 byla proto iniciována studie fáze 3 s názvem ATTR-ACT, jejíž netrpělivě očekávané výsledky byly prezentovány na přelomu srpna a září 2018 na kongresu ESC v Mnichově v sekci Hotlines a zároveň publikovány v New England Journal of Medicine (13). Jednalo se o mezinárodní, multicentrickou, randomizovanou, placebem kontrolovanou a dvojité slepou studii, jež byla designována s cílem posoudit účinnost a bezpečnost léčby tafamidsem u jedinců s mATTR i wtATTR amyloidovou kardiomyopatií. Studie probíhala v 48 centrech v 13 zemích, včetně tří center v České republice. Do studie mohli být zařazeni nemocní obojího pohlaví ve věku 18 až 90 let s ATTR amyloidovou kardiomyopatií, potvrzenou přítomností amyloidních depozit v endomyokardiální či extrakardiální biopsii a potvrzenou přítomností amyloidního proteinu imunohistochemicky, cestou hmotnostní spektrometrie či scintigraficky (v případech wtATTR). Dále muselo být dokumentováno kardiální postižení echokardiograficky nálezem tloušťky mezikomorového septa ≥ 12 mm, přítomna anamnéza srdečního selhání v podobě aspoň jedné předchozí hospitalizace

pro srdeční selhání či klinickou evidencí znaků nebo symptomů srdečního selhání vyžadujících diuretickou terapii, zvýšená hladina NT-proBNP ≥ 600 pg/ml a schopnost dosáhnout v šestiminutovém testu chůze alespoň 100 m. Hlavními vyřazovacími kritérii byly jiná příčina srdečního selhání než ATTR amyloidová kardiomyopatie, funkční třída NYHA IV, anamnéza transplantace jater či srdce, přítomnost mechanické oběhové podpory, glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m², současná léčba nesteroidními antiflogistiky a modifikovaný BMI < 600 kg/m².g. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1:2 k p.o. léčbě tafamidem 80 mg, 20 mg nebo placebem po dobu 30 měsíců. Statistická analýza byla prováděna pomocí speciální Finkelsteinovy-Schoenfeldovy metody, kdy primárně byla hierarchicky posuzována celková mortalita a následně četnost hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Tato analýza porovnávala výsledky léčby tafamidem v obou větvích v porovnání s placebem. Sekundárními cíli studie pak byly změna ve vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze, jakožto odraz funkční kapacity, a skóre v Kansaském kardiomyopatickém dotazníku, reflektujícím kvalitu života.

Od prosince 2013 do srpna 2015 bylo do studie ATTR-ACT zařazeno celkem 441 pacientů, dominantně mužského pohlaví, s průměrným věkem 75 let. Nemocní s wtATTR amyloidovou kardiomyopatií přestavovali 76 % celkové studijní populace. Průměrná ejekční frakce levé komory byla v tafamidisových větvích i placebové větvi srovnatelně lehce snižena (48,4 % vs. 48,6 %),

většinu studijní populace tvořily jedinci ve funkční třídě NYHA II (61,4 % vs. 57,1 %), následování třídou NYHA III (29,5 % vs. 35,6 %).

V primární analýze, kdy byla hierarchicky hodnocena celková mortalita, následovaná četností hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, byla 30měsíční léčba tafamidem jednoznačně statisticky lepší než léčba placebem (viz obrázek 1). Na témže obrázku jsou také patrné Kaplan-Meierovy křivky přežívání, ukazující významnou redukci v celkové mortalitě při léčbě tafamidem (30 %), kdy k rozdělení křivek aktivní léčby a placebové větve dochází cca 18 měsíci sledování. Četnost kardiovaskulárních hospitalizací byla léčbou tafamidem redukována o 30 % (obrázek 1). Na obrázku 2 je demonstrována analýza primárního cíle u předem specifikovaných podskupin. Nebyl shledán rozdíl v pozitivním ovlivnění celkové mortality a kardiovaskulárních hospitalizací aktivním léčbou tafamidem co se týče typu ATTR či dávky tafamidu; pouze u nemocných ve funkční třídě NYHA III byl zaznamenán vyšší počet kardiovaskulárních hospitalizací při léčbě tafamidem vůči jedincům ve třídách NYHA II a I. Také sekundární cíle studie byly statisticky významně zlepšeny u nemocných léčených tafamidem. V aktivně léčené skupině byl zaznamenán menší pokles výkonnosti v 6minutovém testu chůze ($p < 0,001$) i v kvalitě života dle Kansaského dotazníku ($p < 0,001$). Pozitivní efekt léčby tafamidem na výkonnost, resp. kvalitu života byl pozorován od 6. měsíce aktivní léčby. Bezpečnost a tolerance léčby

tafamidem, a to v obou jeho dávkách, byla srovnatelná s placebem.

Výsledky studie ATTR-ACT tedy prokázaly, že u nemocných se srdečním selháním na podkladě wtATTR či mATTR vede léčba tafamidem v porovnání s placebem k významné redukci celkové mortality a výskytu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Tato terapie má též významný efekt na pokles funkční zdatnosti a kvality života jedinců s ATTR amyloidovou kardiomyopatií. Studie ATTR-ACT je tak prvnou velkou, prospektivní zaslepenou studií, která demonstrovala u dedikované skupiny nemocných se srdečním selháním pozitivní mortalitní i morbiditní efekt specifické léčby zasahující do patogeneze ATTR amyloidové kardiomyopatie. Jedná se tak o přelom nejen v léčbě ATTR amyloidové kardiomyopatie, ale s určitou nadsázkou i v léčbě HFPEF, resp. i HFmrEF, kde dosud provedené studie nepřinesly jasný mortalitní benefit zkoumané terapie. Z klinického pohledu je proto poselství studie ATTR-ACT jasné: vzhledem k existenci efektivní specifické léčby ATTR amyloidózy je u starších (≥ 60 let věku) nemocných s HFPEF či HFmrEF a hypertrofií levé komory nejasné etiologie indikováno potvrzení či vyloučení přítomnosti srdeční amyloidózy, především ATTR. Toho lze vedle biopické diagnostiky dosáhnout i neinvazivně cestou scintigrafického vyšetření využívajícího ^{99m}Tc-fosfátový derivát, v našich podmínkách především DPD scanem.

Autoři sdělení byli investigátoři studie ATTRACT.

LITERATURA

1. Fikrlé M, Paleček T, Kuchynka P, et al. Cardiac amyloidosis: a comprehensive review. *Cor et Vasa* 2013; 55: e60–e75.
2. Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017; 103: 1065–1072.
3. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135: 1357–1377.
4. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011; 97: 75–84.
5. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;

- 133: 2404–2412.
6. Mohammed SF, Mirzoyef SF, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition and in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 113–122.
7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585–2594.
8. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38: 2879–2887.
9. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-

-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *JACC* 2016; 68: 1014–1020.

10. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 97–108.
11. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 398–408.
12. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–792.
13. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–1016.