

# Tafamidis

**Renáta Aiglová, Miloš Táborský**

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Tafamidis, selektivní stabilizátor transthyretinu, je novou specifickou terapií transthyretinové amyloidózy. Toto multisystémové onemocnění je zatíženo variabilní manifestací a poměrně nepříznivou prognózou. Tafamidis je v současné době dle platných doporučených postupů indikován k redukci symptomů, hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a mortality u pacientů s TTR-kardiomyopatií, kteří jsou ve funkční třídě NYHA I a II.

**Klíčová slova:** kardiomyopatie, neuropatie, srdeční selhání, tafamidis, transthyretin, transthyretinová amyloidóza.

## Tafamidis

Tafamidis, a selective transthyretin stabilizer, is a novel specific therapy for transthyretin amyloidosis. This multisystemic disease is burdened by variable manifestations and a relatively unfavorable prognosis. Tafamidis is currently indicated according to guidelines for the treatment of patients with TTR-cardiomyopathy in NYHA functional class I and II to reduce symptoms, hospitalizations for cardiovascular causes and mortality.

**Key words:** cardiomyopathy, heart failure, neuropathy, tafamidis, transthyretin, transthyretin-amyloidosis.

## Úvod

Transthyretinová amyloidóza (TTR-amyloidóza) představuje ve většině případů multisystémové onemocnění způsobené extracelulární depozicí amyloidu, nerozpustné patologické bílkoviny, s velmi variabilní manifestací a poměrně nepříznivou prognózou. Podíl na nepříznivé prognóze pacientů neměla jenom poddiagnostikovanost tohoto onemocnění, ale také nedostupnost specifického farmaka, které by ovlivňovalo nejen morbiditu, ale také mortalitu těchto nemocných.

S rozvojem diagnostiky se toto onemocnění dostalo do povědomí lékařů a vyvstala i potřeba specifické terapie. Přelomem v léčbě TTR-amyloidózy bylo zavedení nové molekuly, tafamidisu.

## Transthyretinová amyloidóza

TTR-amyloidóza je důsledkem depozice transthyretinu, dříve známého jako pre-

albumin. Tento protein syntetizovaný v játrech cirkuluje ve formě tetrameru a slouží k transportu hormonů štítné žlázy a retinolu. U TTR-amyloidózy dochází k disociaci těchto tetramerů na monomery a oligomery a následné tvorbě depozit amyloidu. Hereditární TTR-amyloidóza (ATTRm nebo ATTRh) je způsobená genetickou mutací, která vede k nestabilitě struktury tetrameru transthyretinu. V současné době je známo více než 120 mutací transthyretinu. U wild-type TTR-amyloidózy (ATTRwt), známé také jako senilní TTR-amyloidóza, dochází k depozici wild-type transthyretinu. Prevalence ATTRwt stoupá s věkem a převážná část pacientů je starších 60 let (1). Data ukazující prognózu tohoto onemocnění jsou alarmující. Ve stadiu III je medián přežití méně než 2 roky (2).

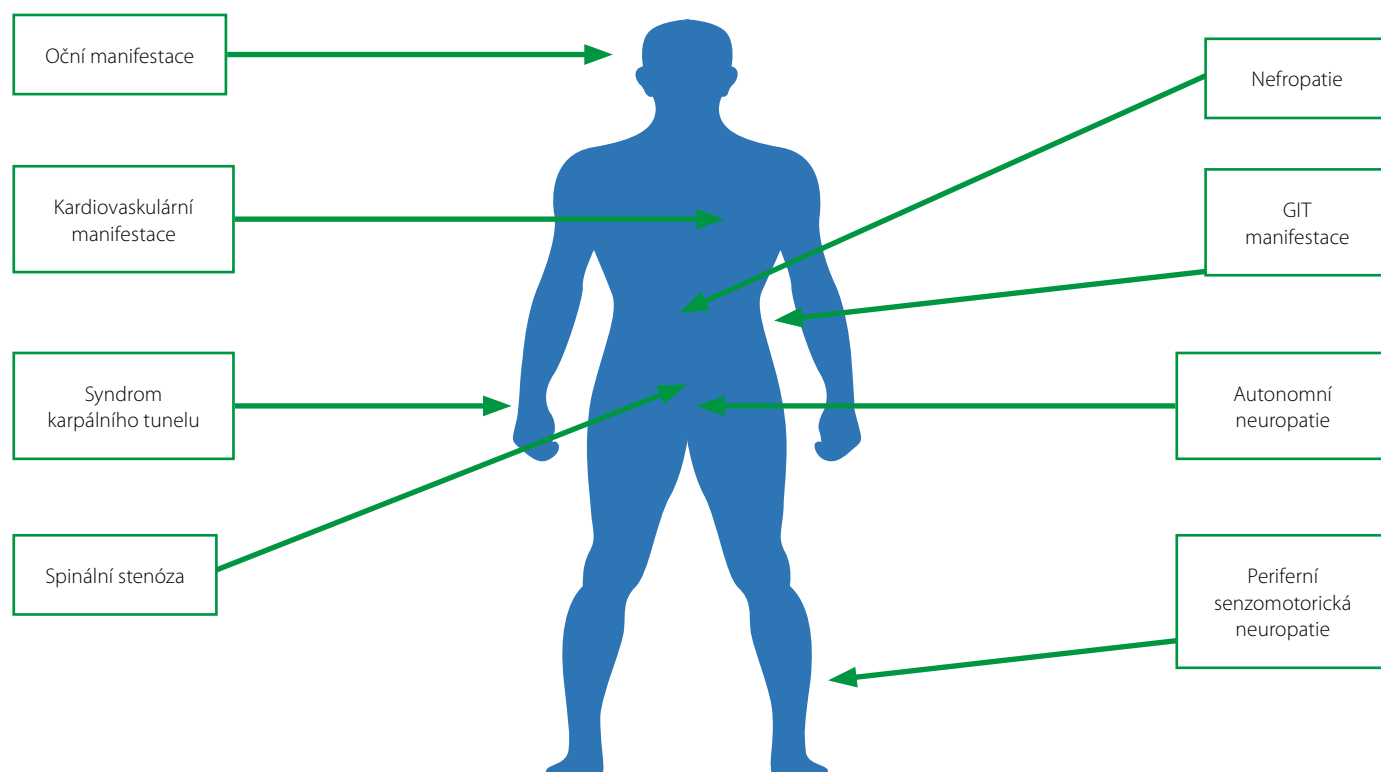
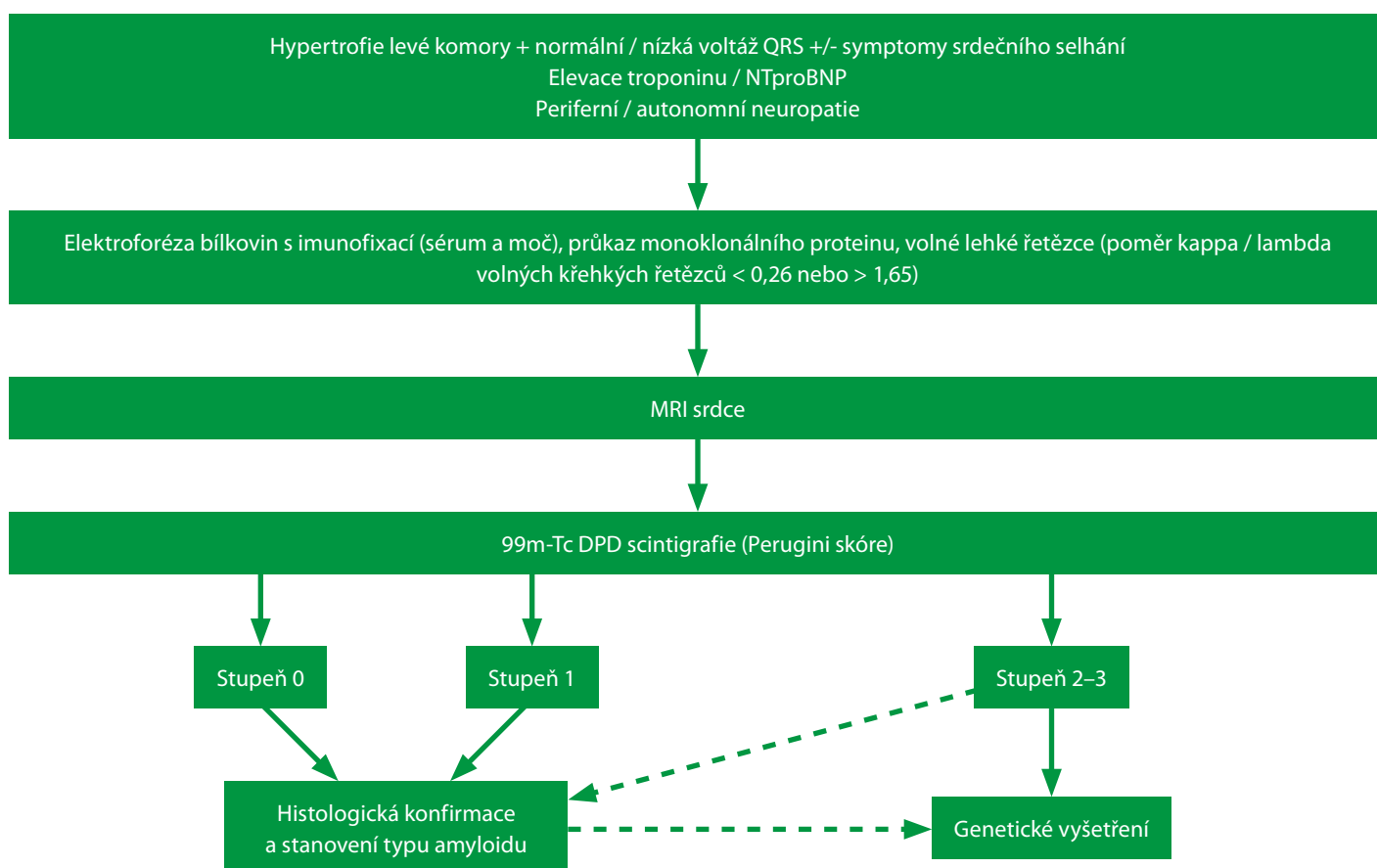
Klinická manifestace amyloidózy je variabilní v závislosti na poškození cílového orgánu (Obr. 1). Variabilní fenotyp a nespecifické pří-

znaky stojí za obtížnou diagnostikou tohoto onemocnění.

TTR-amyloidóza se může manifestovat kardiálním postižením, které může být mnohdy izolované a může se projevovat jak příznaky srdečního selhání, tak arytmiickými komplikacemi. Často ale také u těchto pacientů vidáme projevy polyneuropatie, syndromu karpálního tunelu, stenózu míšního kanálu či rupturu šlachy m. biceps brachii (3, 4).

Diagnostika TTR-amyloidózy by měla být komplexní a měla by zahrnovat základní laboratorní vyšetření a EKG, zobrazovací metody (echokardiografie, magnetická rezonance srdce a 99mTc-DPD scintigrafie) a v indikovaných případech také biopsické vyšetření (Obr. 2).

Laboratorní vyšetření jsou neopomenutelnou součástí diferenciální diagnostiky tohoto onemocnění a jsou také důležitá pro rizikovou stratifikaci pacientů a určení stupně onemocnění. V rámci diferenciální diagnostiky je

**Obr. 1.** Orgánové manifestace transthyretinové amyloidózy**Obr. 2.** Diagnostika transthyretinové amyloidózy

stěžejní hodnocení poměru volných lehkých řetězců kappa a lambda a průkaz monoklonální produkce patologického proteinu v séru a v moči. Vyšetření kardiomarkerů, NTproBNP a troponinu I/T, je naopak součástí rizikové stratifikace nemocných.

Na EKG vyšetření bývá typickou známkou nález nízké voltáže, která nekoreluje s obrazem hypertrofie myokardu na zobrazovacích metodách, a obraz pseudoinfarktu v hrudních svodech. Častým nálezem u pacientů s amyloidózou mohou být převodní poruchy či fibrilace síní.

V diferenciální diagnostice by iniciální zobrazovací metodou měla být echokardiografie. Pro amyloidózu srdce je základním nálezem hypertrofie levé komory se zvýšenou echogenitou myokardu, která v literatuře bývá popisována jako „obraz hvězdného nebe“, hypertrofie volné stěny pravé komory a interatriálního septa, perikardiální výpotek. V časných stádiích onemocnění již bývá přítomna diastolická dysfunkce, zatímco systolická dysfunkce naopak bývá pozdějším nálezem.

Magnetická rezonance srdce s hodnocením pozdního syčení gadoliniem (LGE, late gadolinium enhancement) poskytuje detailnější informace o struktuře myokardu (kvantifikace hypertrofie levé komory) a jeho funkci, dokáže detekovat amyloidózu v časných fázích (ještě před rozvojem hypertrofie levé komory). Nicméně magnetická rezonance nedokáže odlišit jednotlivé typy amyloidóz.

Pro identifikaci TTR-amyloidózy je klíčovou zobrazovací metodou scintigrafie pomocí <sup>99m</sup>Tc-3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxalové kyseliny (<sup>99m</sup>Tc-DPD scan), kde jsou nálezy dále stratifikovány za pomoci Perugini staging systému. Stupeň 0 znamená, že není přítomno vychytávání radiofarmaka v myokardu a kostní signál je normální. U stupně 1 je přítomno vychytávání v myokardu, ale menší intenzity než v kostech. Tento nález může být přítomen u různých typů amyloidózy a měla by tedy být následně provedena endomyokardiální biop-

sie. Pro stupeň 2 je typický signál z myokardu stejné nebo větší intenzity než kostní signál. U stupně 3 je přítomna srdeční absorpce s hodně oslabeným nebo chybějícím signálem z kostí. Stupeň 2 nebo 3 jsou vysoce specifické pro TTR-amyloidózu. V případě těchto nálezů není tedy bezpodmínečně vyžadováno provedení endomyokardiální biopsie, vždy by však mělo následovat genetické vyšetření k odlišení hereditární a wild-type formy onemocnění.

V případě, kdy laboratorní vyšetření a zobrazovací metody jednoznačně nesvědčí pro TTR-amyloidózu, je indikováno provedení bioptického vyšetření. Následné mikroskopické vyšetření tkáně infiltrované amyloidem ukazuje hyalinní depozita v extracelulárním prostoru. Základními barvenými jsou barvení Kongo červení a Saturnovou červení. Pro přesné určení typu depozit amyloidu je stěžejní imunohistochemické vyšetření, v případě TTR-amyloidózy s pozitivní reakcí s protilátkou anti-transthyretin (9, 10).

## Terapie transthyretinové amyloidózy

Léčba kardiální amyloidózy nespočívá jenom ve specifické terapii amyloidózy, ale také v terapii srdečního selhání či léčbě poruch rytmu.

Specifická léčba TTR-amyloidózy doznala v poslední době mnoha změn. Donedávna byla jedinou specifickou terapií vrozené formy TTR-amyloidózy transplantace jater. V současné době probíhá několik studií se specifickými léčivými pro TTR-amyloidózu, jejich efekt na kardiovaskulární aparát nebyl ještě prokázán. Léčiva specifická pro léčbu TTR-amyloidózy působí na různých úrovních vzniku depozit amyloidu – inhibice exprese TTR genu (patisiran, inotersen), stabilizace tetramerů (tafamidis), inhibice agregace a disrupce oligomerů (epigallocatechin-3-galát), degradace a resorpce fibril amyloidu (kombinace doxycyklinu a kyseliny tauroursodeoxycholové) (Tab. 1).

V praxi bylo dosud využíváno kombinace doxycyklinu a kyseliny tauroursodeoxycholové. Tato kombinace byla na zvířecích modelech zodpovědná za kompletní clearance amyloidu z tkání. Malá studie fáze 2 s 28 pacienty s TTR-amyloidózou nicméně přinesla vzhledem k vysokému počtu přerušení léčby obtížně interpretovatelné výsledky. Léčba byla přerušena zejména pro vedlejší účinky a také pro selhání léčby (definováno jako zvýšení NTproBNP o více než 30 procent) (5).

## Tafamidis

Tafamidis je selektivním stabilizátorem transthyretinu, který se s vysokou afinitou váže na vazebná místa pro thyroxin. Tímto mechanismem dochází ke stabilizaci tetramerů a zpomalení jejich disociace do monomerů. Právě ovlivnění rozkladu transthyretinového tetrameru na monomery je stěžejní pro ovlivnění rychlosti patogeneze amyloidózy.

Efekt tafamidisu byl nejprve testován u pacientů s polyneuropatií. V multicentrické randomizované studii ATTR-ACT byl prokázán pozitivní efekt i u pacientů s kardiomyopatií, a to jak u wild-type formy, tak i u hereditární formy. Pacienti v této studii fáze 3 byli randomizováni do skupin užívajících kromě standardní terapie také tafamidis v dávce 80 mg, 20 mg a placebo v poměru 2 : 1 : 2. Doba sledování činila 30 měsíců a pacientům byla nabídnuta možnost zařazení do extenze studie (6).

Ve srovnání s placebem došlo u tafamidisu k významnému snížení mortality (29,5 versus 42,9 procent) a také redukcí hospitalizací z kardiovaskulárních příčin (0,48 versus 0,70 za rok). Rovněž v hodnocení sekundárních cílů studie byly zaznamenány ve větvi tafamidisu významné výsledky. Bylo prokázáno zlepšení kvality života (hodnoceno podle Kansas City Questionnaire-Overall Summary) a nižší pokles vzdálenosti při hodnocení 6minutového testu chůze. Výsledky byly konzistentní bez ohledu na typ TTR-amyloidózy (wild-type nebo hereditární) a dávku tafamidisu (80 mg a 20 mg) (6).

Výsledky studií se odrazily v doporučených postupech. V roce 2021 Evropská kardiologická společnost publikovala nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání. Tyto doporučené

**Tab. 1.** Přehled specifické terapie transthyretinové amyloidózy dle mechanismu účinku

| Specifická terapie dle mechanismu účinku |                          |
|------------------------------------------|--------------------------|
| Blokáda syntézy proteinů                 | Patisiran, inotersen     |
| Stabilizace tetramerů                    | Tafamidis                |
| Inhibice agregace a disrupce oligomerů   | Epigallocatechin-3-galát |
| Odstranění amyloidních fibril            | Doxycyklin / TUDCA       |

postupy formulují jednoznačné diagnostické schéma a doporučují k redukci symptomů, hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a mortality u pacientů s TTR-kardiomyopatií specifickou terapii tafamidisem (třída doporučení I). Tato terapie je indikována pro pacienty s wild type i hereditární formou onemocnění, kteří jsou ve funkční třídě NYHA (klasifikace dušnosti New York Heart Association) I a II (7).

Kontraindikací podávání tafamidisu je hypersenzitivita na léčivou látku. Ženy ve fertilním věku musí během léčby tafamidisem používat účinnou kontracepci.

Bezpečnostní profil tafamidisu byl hodnocen v placebem kontrolované studii o délce 30 měsíců, kde bylo expozici 80 mg megluminové soli tafamidisu vystaveno 176 pacientů

s TTR-kardiomyopatií. Četnost nežádoucích příhod u pacientů léčených 80 mg megluminové soli tafamidisu byla srovnatelná s placebem. Nejčastější nežádoucí příhody byly flatulence a zvýšené jaterní testy.

Pro léčbu TTR- neuropatie je k dispozici tafamidis ve formě megluminové soli v dávce 20 mg a v případě TTR-kardiomyopatie v dávce 61 mg. Přípravek se užívá jednou denně ve formě měkkých tobolek (8). Tato léčba je v indikovaných případech hrazena dle § 16 zák. č. 48/1997 Sb.

## Závěr

Transthyretinová amyloidóza je multisystémovým onemocněním, které v případě, že není léčeno v časných stádiích, je zatíženo velmi špatnou prognózou. Dominantně se toto

onemocnění manifestuje jako kardiomyopatie nebo polyneuropatie. Novou možností specifické terapie je selektivní stabilizátor transthyretinu – tafamidis. Na základě výsledků studie ATTR-ACT, která prokázala mortalitní i morbiditní benefit u pacientů s TTR-kardiomyopatií, našel tafamidis své místo v doporučených postupech. Tafamidis je jednoznačně doporučován v terapii TTR-kardiomyopatie u pacientů s wild-type i hereditární formou onemocnění, kteří jsou ve funkční třídě NYHA I a II. Tato léčba je v indikovaných případech hrazena dle § 16 zák. č. 48/1997 Sb.

*Autoři prohlašují, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností*

## LITERATURA

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286.
2. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;39(30):2799-2806.
3. Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 1997;80:1491.
4. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol*. 2011;42:1785.
5. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007.
7. Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guide-

lines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

8. Souhrn údajů o přípravku, EU/1/11/717/003-004, 6. 12. 2021.
9. Aiglová R, Táborský M, Lazárová M, et al. Srdeční transthyretinová amyloidóza – častější, než jsme si mysleli? *Cor et Vasa*. 2017;59(4):476.
10. Aiglová R, Táborský M. Srdeční amyloidóza – klinická manifestace a diagnostika. *Medicína po promoci*. 2020;2:146-150.