



## Úvodník | Editorial

## Srdeční selhání při AL amyloidóze – jsme stále bezmocní?

(Heart failure in AL amyloidosis–Are we still helpless?)

Jan Krejčí

*I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Brno, Česká republika*

Pod pojmem amyloidóza je zahrnuta skupina nemocí charakterizovaných extracelulární depozicí vláknitých bílkovin do orgánů a tkání. To je společným rysem všech typů amyloidóz, jinak jde ovšem o skupinu různých onemocnění. Prekursorová bílkovina je u jednotlivých typů odlišná, stejně tak se liší etiologie, klinické projevy, prognóza i způsoby léčby [1,2].

Nejčastějším a nejzávažnějším typem amyloidózy je amyloidóza způsobená ukládáním lehkých řetězců imunoglobulinů (AL amyloidóza), dříve nazývaná primární amyloidóza. Současně je také typem, který nejčastěji postižuje myokard [3,4]. Prognóza tohoto typu amyloidózy je velmi závažná, byť za poslední léta došlo k pokrokům v léčbě jedinců s tímto onemocněním. Srdeční postižení s manifestním srdečním selháním je indikátorem velmi špatné prognózy, kde je medián přežití bez léčby kolem 4–6 měsíců a asi jen 20 % postižených jedinců přežívá dva roky. Nejčastější příčinou smrti bývá srdeční selhání či arytmiická smrt [4–6].

V současnosti je za nejúčinnější léčbu AL amyloidózy pokládána transplantace autologních kmenových buněk (ASCT), která má za cíl eradikovat plazmatické buňky produkující amyloidogenní protein, což jsou nejčastěji lehké řetězce  $\lambda$ . ASCT je schopna navodit kompletní remisi v asi 40 % případů. V případě AL amyloidózy je však spojena s vyšším periprocedurálním rizikem než u jiných diagnóz (100denní mortalita je 13 %) [4]. V případě manifestního srdečního selhání se symptomy odpovídajícími třídě NYHA III a IV a při snížení EFLK pod 40–45 % je vzhle-

dem k vysoké periprocedurální mortalitě pokládána ASCT za kontraindikovanou [1,3,7,8]. Vzhledem k tomu, že srdeční příčiny jsou jedním z nejčastějších důvodů úmrtí jedinců s AL amyloidózou, zdálo se být logické pokusit se zvrátit nepříznivý osud těchto nemocných ortotopickou srdeční transplantací (OTS). Poprvé bylo o tomto způsobu léčby referováno v 80. letech minulého století, kdy byla provedena OTS pro srdeční selhání při postižení myokardu při AL amyloidóze. Přes rekurenci amyloidózy bylo popsáno jednoroční přežívání ve velmi dobrém klinickém stavu [9]. V následujících letech bylo publikováno několik prací obvykle s relativně malým počtem nemocných, které ukázaly poměrně dobré krátkodobé přežívání blížící se přežívání nemocných transplantovaných pro jiné diagnózy [10]. Byla ovšem patrná vyšší perioperační mortalita, zejména u jedinců s pokročilou amyloidózou a multiorgánovým postižením, především ale nebyl příznivý dlouhodobý osud těchto nemocných [11,12]. Dubrey a spol. udávají pětileté přežití nemocných transplantovaných pro AL amyloidózu 38 %, zatímco ve skupině transplantovaných pro jinou příčinu srdečního selhání přežívalo 67 % nemocných [13]. Ve skupině nemocných popsané Hosenpudem a spol. bylo čtyřleté přežívání u nemocných léčených izolovanou OTS jen 39 % [11]. Progrese neléčené amyloidózy znamenala postupující postižení dalších orgánů i samotného srdečního štěpu, takže se ukázalo, že samotná OTS je jen paliativní možností, která pouze oddaluje fatální konec. Proto byla AL amyloidóza v této éře pokládána za onemocnění kontraindikující OTS [11,12]. Bylo tedy jasné,

**Adresa:** MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, International Clinical Research Center, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: [jan.krejci@fnusa.cz](mailto:jan.krejci@fnusa.cz)

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.01.004

že bez navazující léčby amyloidózy je šance na dlouhodobý úspěch omezená [14]. Zlomem v této oblasti byl rok 2006, kdy byly poprvé prezentovány výsledky kombinovaného přístupu zahrnujícího provedení OTS s následnou ASCT u pěti nemocných trpících AL amyloidózou, které dokumentovaly dlouhodobý úspěch tohoto léčebného postupu ve třech případech. U dvou nemocných došlo k relapsu amyloidózy dokumentovanému vzestupem koncentrací volných lehkých řetězců (FLC). Tito nemocní zemřeli 90 a 33 měsíců po OTS [15]. V roce 2007 byla publikována studie Maurera a spol., která popsala 12 nemocných se srdeční amyloidózou (deset z nich mělo AL amyloidózu, dva familiární – ATTR – amyloidózu), kterým byla provedena transplantace srdce a následně v odstupu přibližně šesti měsíců ASCT (respektive transplantace jater u familiární transthyretinové amyloidózy). Výsledky ukázaly přínos tohoto léčebného přístupu – jednorocní přežívání u skupiny nemocných s AL amyloidózou, kteří nebyli transplantováni, bylo jen 17 %, zatímco u skupiny transplantovaných 80 % ( $p < 0,0005$ ) [16]. O další rok později práce z Mayo Clinic potvrdila předchozí nadějně výsledky, když popsala ve skupině nemocných, kteří podstoupili OTS a ASCT, pětileté přežívání 65 %. Mortalita v této skupině tak byla srovnatelná jako u nemocných po transplantaci srdce pro jinou diagnózu podle registru International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Všechna úmrtí s výjimkou jednoho (aspergillová infekce) byla spojena s recidivou amyloidózy [6]. Potvrdilo se tedy, že úspěch hematologické léčby je zásadním faktorem určujícím dlouhodobou prognózu nemocných. V této práci byla rovněž definována podrobná kritéria pro selekci nemocných vhodných k tomuto kombinovanému léčebnému přístupu. V zásadě lze shrnout tak, že o možnosti sekvenční OTS a ASCT lze uvažovat tehdy, když je výhradně (nebo častěji dominantně) postiženo srdce a postižení dalších orgánů je pouze mírné bez současných klinických či významných laboratorních projevů [6]. Podobné výsledky popsali Kristen a spol., když jednoleté i tříleté přežívání nemocných léčených OTS a ASCT bylo 83 % a 83 %, a bylo prakticky shodné jako ve skupině transplantovaných pro jinou diagnózu. Také zde bylo konstatováno, že přežívání dominantně závisí na navození hematologické remise AL amyloidózy [17]. Další práce z roku 2010 [5] ukázala, že rovněž sedmileté přežívání nemocných s „amyloidní kardiomyopatií“ léčených kombinovaným přístupem se neliší od jedinců po OTS z jiné příčiny (60 % vs. 64 %). Zároveň při srovnání s historickými daty ze studie Hosenpuda [11], která zahrnuje nemocné s provedenou OTS bez následné hematologické léčby, doložila statisticky významné zlepšení přežívání při použití kombinace OTS a ASCT.

Souhrnné zkušenosti z výše uvedených prací ukazují, že nesmírně důležitým momentem je pečlivá selekce vhodných pacientů. Nemocní s příliš pokročilým onemocněním mají jednak vysokou perioperační mortalitu, a mnohdy i v případě, že přežijí samotnou OTS, nejsou již schopni podstoupit následnou ASCT. To obvykle vede k progresujícímu multiorgánovému postižení a k rychlému fatálnímu konci. Celkově špatný stav nemocných, stejně jako významné postižení jiných orgánů, jsou proto pokládány za absolutní kontraindikace k použití tohoto kombinovaného léčebného přístupu. Další důležitou zkušeností je fakt, že progresu srdečního selhání může být mimořádně

rychlá a řada nemocných zemře, aniž se samotné OTS vůbec dočká [5,6,16,17]. Proto panuje shoda, že by tito vysoc selektovaní nemocní měli být zařazeni na čekací listinu v urgentním pořadí. ASCT by měla být naplánována asi v odstupu šesti měsíců po OTS, kdy již obvykle dojde ke stabilizaci stavu po srdeční operaci, sníží se frekvence protokolárních endomyokardiálních biopsií (EMB), hrozí nižší riziko akutních rejekcí, a je tak možné redukovat imunosupresivní léčbu [5,6,17]. Modifikace souběžné imunosuprese je jedním z nejdůležitějších a současně také nejsložitějších úkolů, které stojí před ošetřujícím lékařem. Jednak kvůli jejímu vlivu na průběh a úspěch hematologické léčby, pochopitelně při současné snaze o prevenci rejekce srdečního štěpu, jejíž přítomnost by mohla zabránit či způsobit odložení hematologické léčby. V této situaci je velmi důležitá zkušenost transplantčního centra, která umožňuje zohlednit řadu aspektů a individualizovat terapii se snahou o minimalizaci rizika komplikací. U nemocných před sběrem kmenových buněk je nezbytné provedení EMB, v případě vyloučení rejekce štěpu modifikujeme imunosupresi – vynecháváme nejvíce myelotoxickou složku léčby (mykofenolát mofetil), navyšujeme dávku kortikoidů a upravujeme dávkování kalcineurinových inhibitorů tak, aby se plazmatické koncentrace blížily spodní hranici terapeutického rozmezí. Před podáním myeloablativní vysokodávkované léčby melfalanem je opět vhodné provést EMB, při jejím příznivém výsledku ukončujeme podávání mykofenolátu mofetilu a kalcineurinových inhibitorů, současně navyšujeme kortikoidy. Imunosupresiva znovu podáváme až v okamžiku úspěšného engraftmentu po ASCT [5,17]. Jak ukazuje i naše vlastní zkušenost, tímto okamžikem nemusí zásahy do standardní imunosupresivní léčby končit. Remise AL amyloidózy je dosahována ve zhruba 40–60 % [1,4,18], čili relativně často musí následovat další hematologická léčba. To si může vyžádat opětovné zásahy do imunosupresivní léčby. Těsná spolupráce hematologa a kardiologa, která začíná již okamžikem zvažování sekvenční OTS a ASCT a snahou zjistit případná postižení dalších orgánů, pokračuje potvrzením indikace, naplánováním jednotlivých výkonů, modifikací léčby v jejím průběhu, koordinací kardiologických a hematologických kontrol včetně nezbytných diagnostických i terapeutických procedur. Dále zahrnuje potransplantační kontroly se sledováním efektu léčby a případnou kooperací při nezbytnosti doplňkové hematologické či kardiologické léčby. Tato spolupráce je naprosto zásadní a nezbytnou podmínkou pro úspěšný průběh takto komplikované léčby. Možnost zvrátit extrémně nepříznivou prognózu srdečního selhání při AL amyloidóze u pečlivě selektovaných pacientů je však natolik významná, že nepochybně stojí za mimořádné úsilí, které tento postup vyžaduje.

*Práce byla podpořena Evropským regionálním rozvojovým fondem – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).*

## Literatura

- [1] R.H. Falk, Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses, *Circulation* 112 (2005) 2047–2060.
- [2] C. Rapezzi, G. Merlini, C.C. Quarta, et al., Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical course of the 3 main types, *Circulation* 120 (2009) 1203–1212.

- [3] S.S. Kothari, S. Ramakrishnan, V.K. Bahl, Cardiac amyloidosis—an update, *Indian Heart Journal* 56 (3) (2004) 197–203.
- [4] R.H. Falk, S.W. Dubrey, Amyloid heart disease, *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010) 347–361.
- [5] B.R. Dey, S.S. Chung, T.R. Spitzer, et al., Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure, *Transplantation* 90 (2010) 905–911.
- [6] M.Q. Lacy, A. Dispenzieri, S.R. Hayman, et al., Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 27 (2008) 823–829.
- [7] W. Hassan, H. Al-Sergani, W. Mourad, et al., Amyloid heart disease: new frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis and management, *Texas Heart Institute Journal* 32 (2) (2005) 178–184.
- [8] M.A. Gertz, M.Q. Lacy, A. Dispenzieri, Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis, and therapy, *Mayo Clinic Proceedings* 74 (1999) 490–494.
- [9] R. Conner, J.D. Hosenpud, D.J. Norman, et al., Heart transplantation for cardiac amyloidosis: successful one-year outcome despite recurrence of the disease, *Journal of Heart Transplantation* 7 (1988) 165–167.
- [10] J.D. Hosenpud, B.F. Uretsky, B.P. Griffith, et al., Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: results of multicenter survey, *Journal of Heart Transplantation* 9 (1990) 346–350.
- [11] J.D. Hosenpud, T. DeMarco, O.H. Frazier, et al., Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation, *Circulation* 84 (1991) III-338–III-343.
- [12] S.W. Dubrey, M.M. Burke, A. Khaghani, et al., Long term result of heart transplantation in patients with amyloid heart disease, *Heart* 85 (2001) 202–207.
- [13] S.W. Dubrey, M.M. Burke, P.N. Hawkins, N.R. Banner, Cardiac transplantation for amyloid heart disease. The United Kingdom experience, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 23 (2004) 1142–1152.
- [14] S.W. Dubrey, R.L. Comenzo, Amyloid diseases of the heart: current and future therapies, *QJM* 105 (2012) 617–631.
- [15] J.D. Gillmore, H.J. Goodman, H.J. Lachmann, et al., Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis, *Blood* 107 (2006) 1227–1229.
- [16] M.S. Maurer, A. Raina, C. Hesdorffer, et al., Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure, *Transplantation* 83 (2007) 539–545.
- [17] A.V. Kristen, F.U. Sack, S.O. Schonland, et al., Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis, *European Journal of Heart Failure* 11 (2009) 1014–1020.
- [18] M.A. Gertz, Diagnosing primary amyloidosis, *Mayo Clinic Proceedings* 77 (2002) 1278–1279.

*Z anglického originálu přeložil autor.*