

*Een patiënt met
hartfalen en een
onderliggende
ATTR-amyloïdose*

dr. Malou van den Boogaard, cardioloog

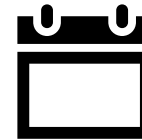
Disclosures

Potentiële belangenverstrengeling	n.v.t.
Voor presentatie mogelijk relevante relaties:	n.v.t.
Sponsoring of onderzoeksgeld	
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	
Aandeelhouder	
Andere relatie, namelijk ...	

Casus



68 jaar



Second opinion HCM

Voorgeschiedenis

- 2013 Bilateraal carpaal tunnel syndroom, waarvoor OK
- 2013 Analyse souffle: geringe LV hypertrofie, geduid bij hypertensie
- 2019 ECG + TTE suggestief voor hypertrofische cardiomyopathie
- 2020 MRI hart: Beeld meest passend bij HCM met diffuse fibrose
Maximale septumdikte 28 mm
- 2021 Genetica: geen verklarende varianten

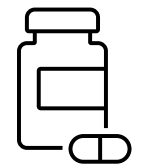
Casus - vervolg



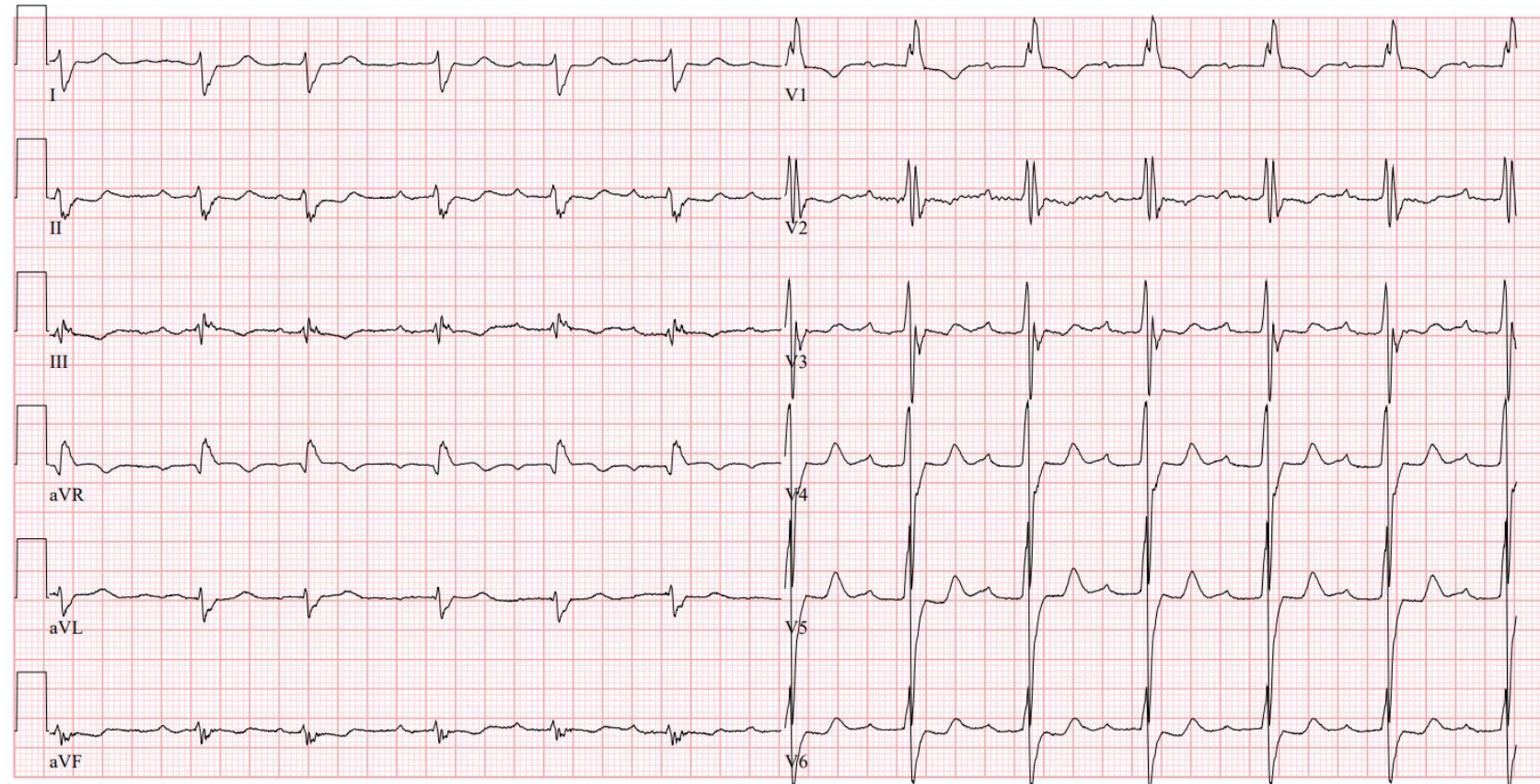
Wielrennen lukt niet meer
Last van overslagen
Dikkere benen



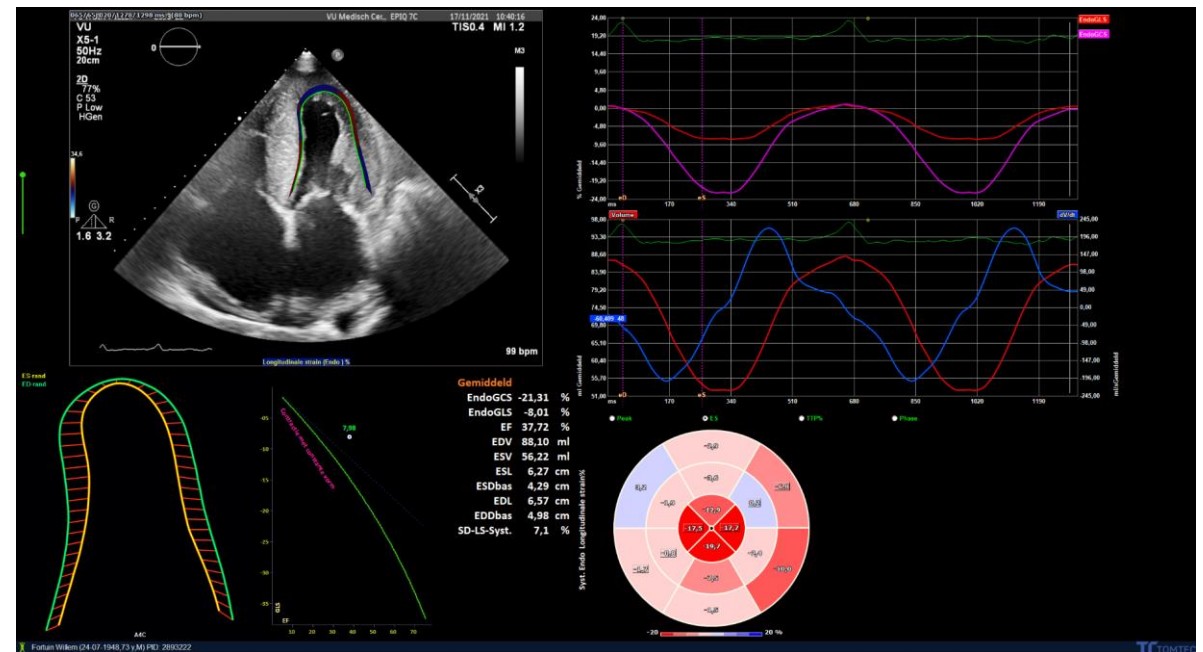
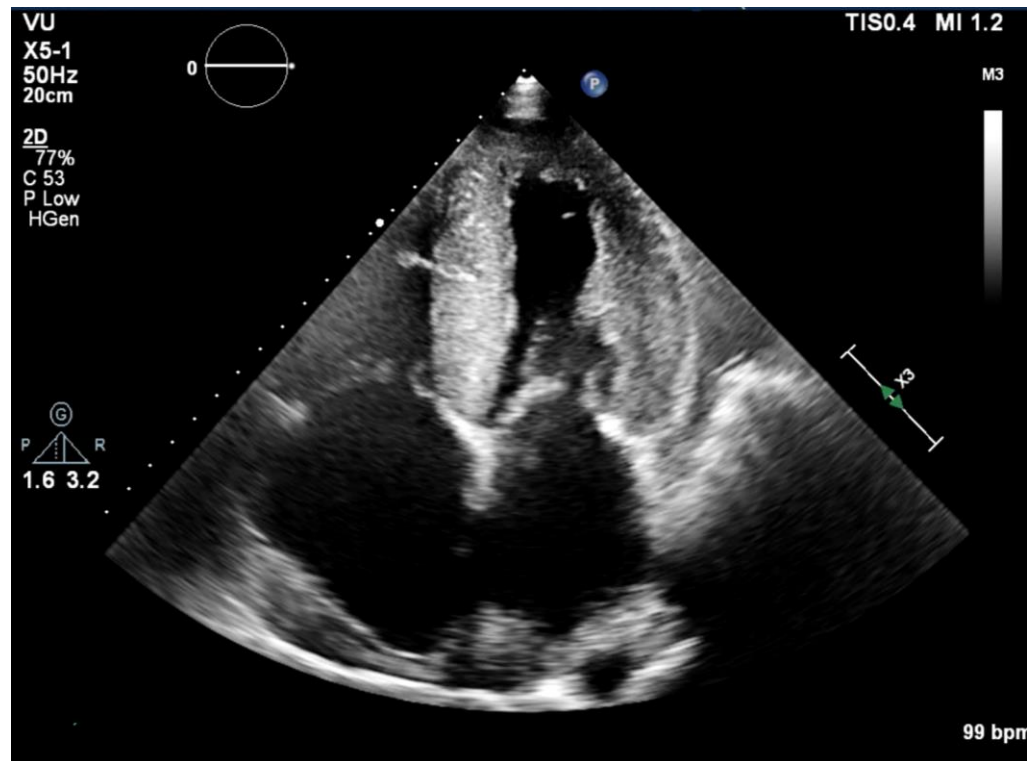
RR 129/77 mmHg
HF 70/min
Perifere oedemen++



Geen



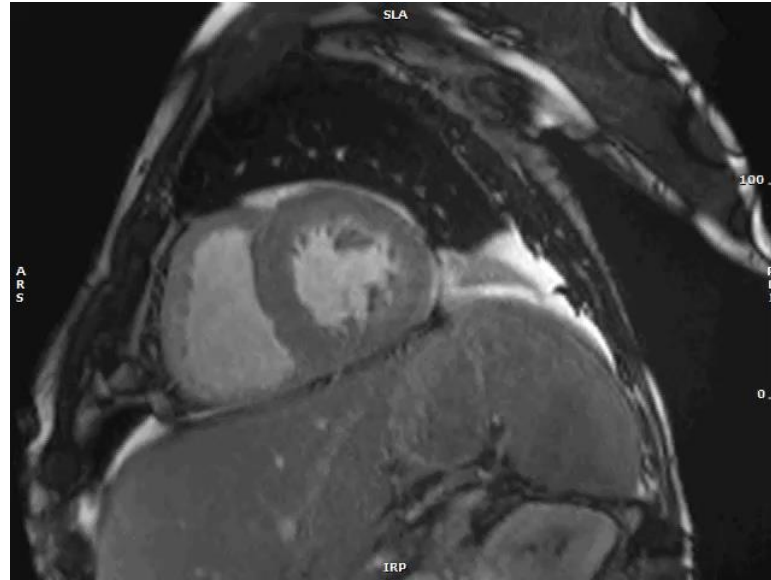
Echocardiografie



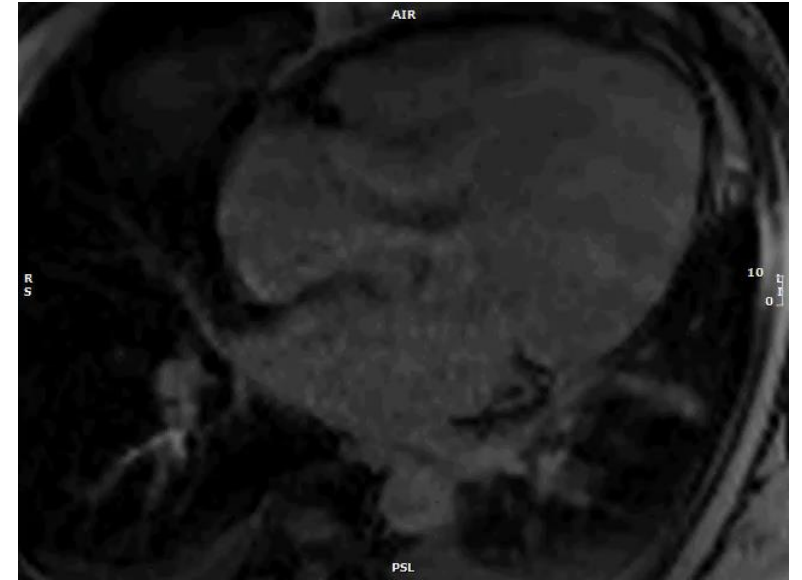
MRI hart



4-kamer cine



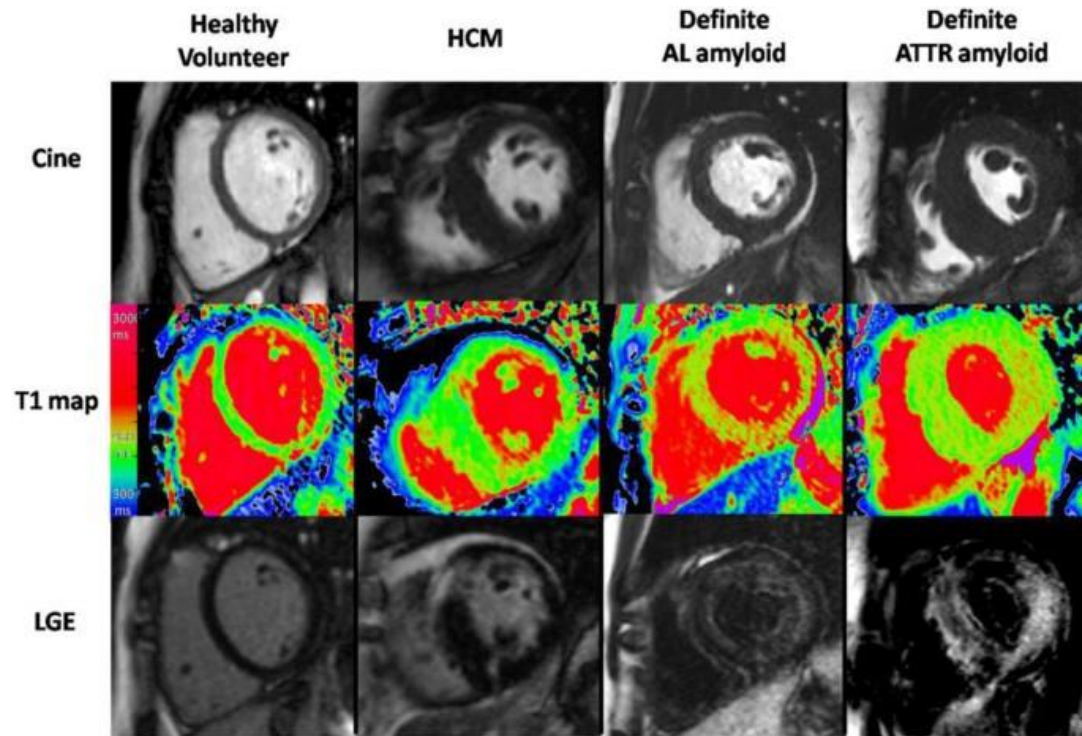
Korte as cine



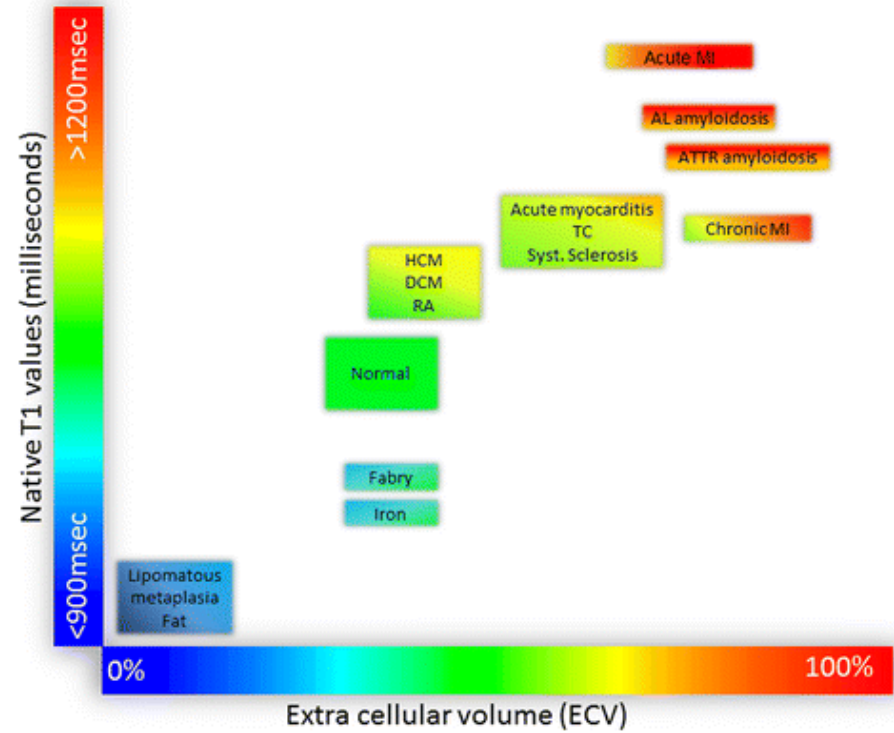
T1 scout

Conclusie radioloog: beeld passend bij cardiale amyloidose

MRI hart



T1 Mapping and ECV in clinical practice



Cardiale Amyloïdose (CA)

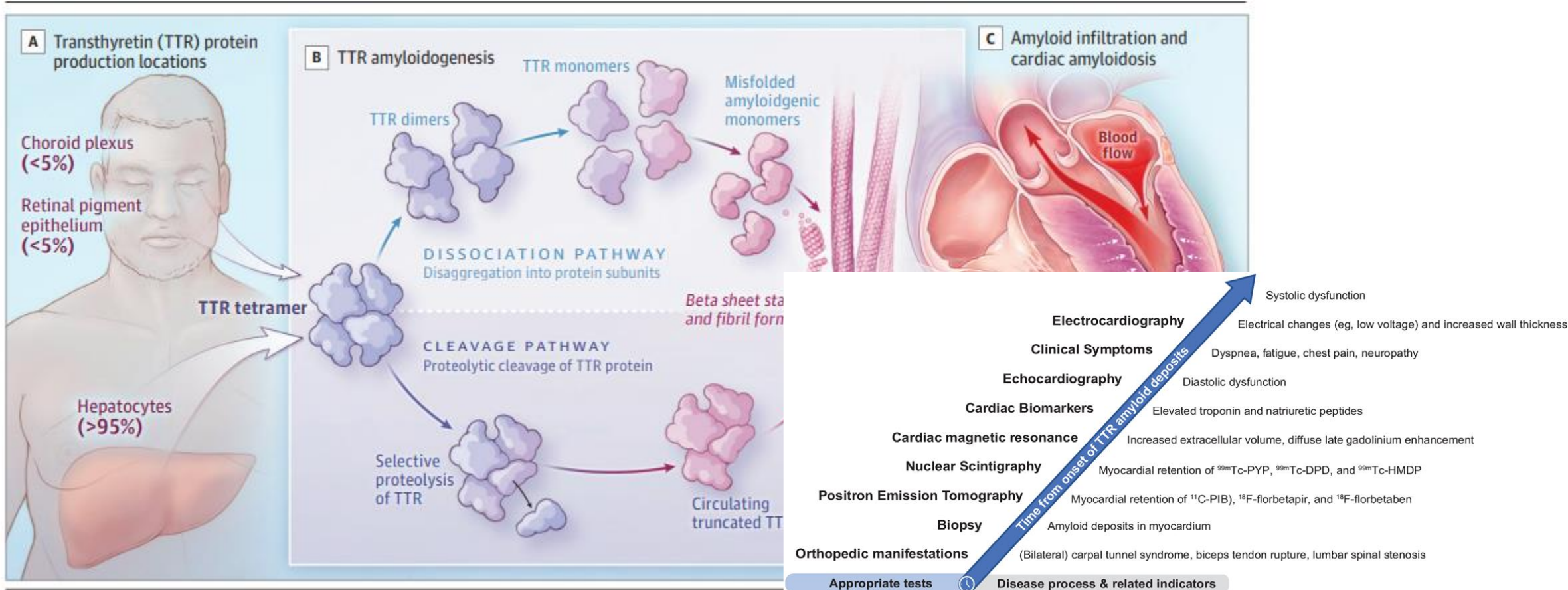
1854 Rudolph Virchow: extracellulaire deposities van onoplosbare eiwitfibrillen

Prevalentie amyloïdose geschat op 1:75.000 (NL), 60-70% ATTR type

Cardiale amyloïdose: >95% AL or ATTR amyloïdose

- AL: neerslag van monoklonale lichte ketens (κ of λ)
veelal t.g.v. plasmaceldyscrasie (multiple myeloom)
- ATTR: neerslag van transthyretine eiwitketens
'wild type' variant vs. familiale (mutant) variant



TTR amyloidogenese en klinische gevolgen

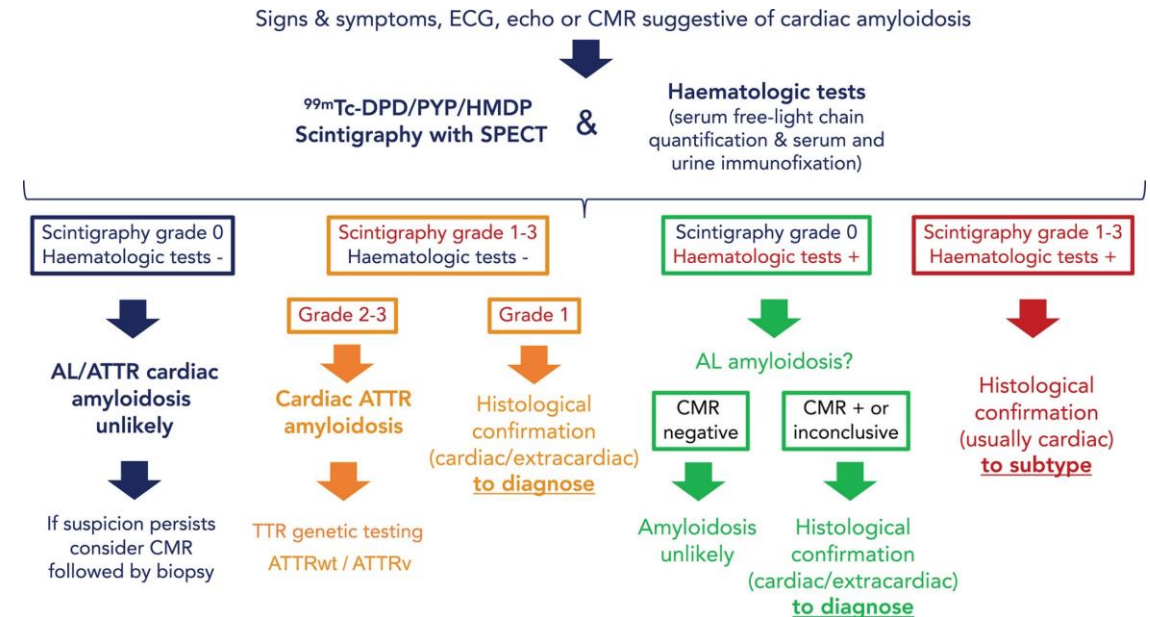


Klinische verschijnselen bij CA

Left Ventricular Wall Thickness ≥ 12 mm

+ ≥ 1 

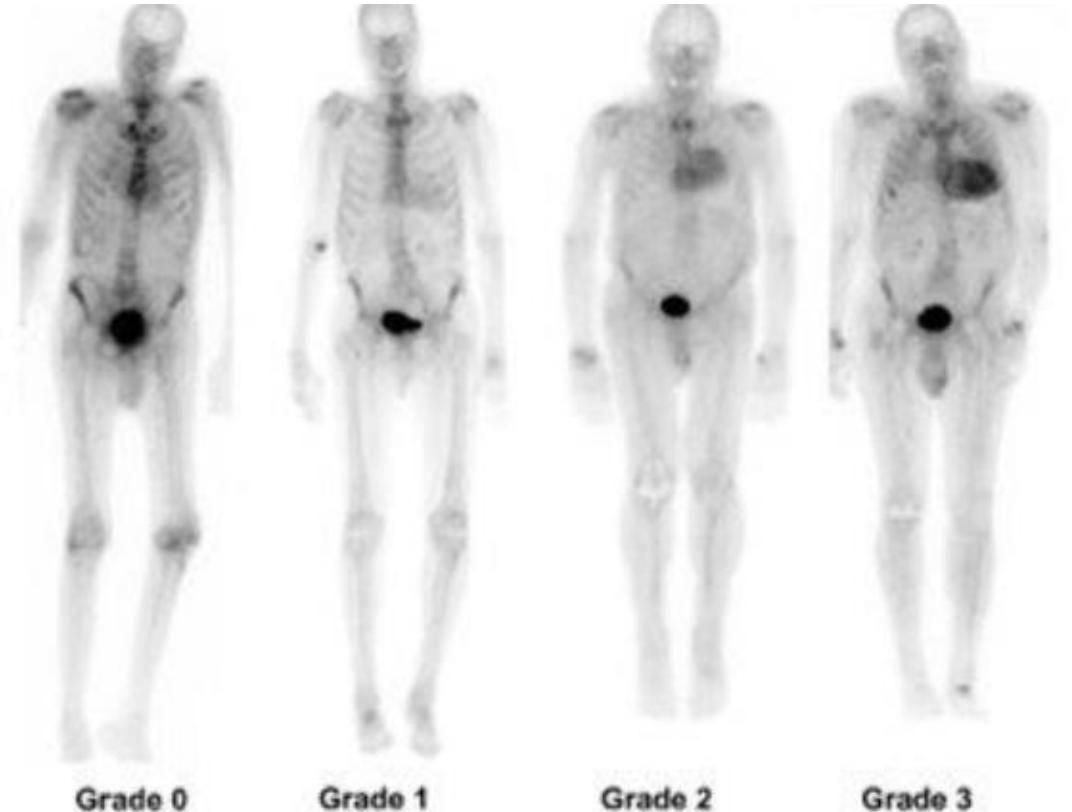
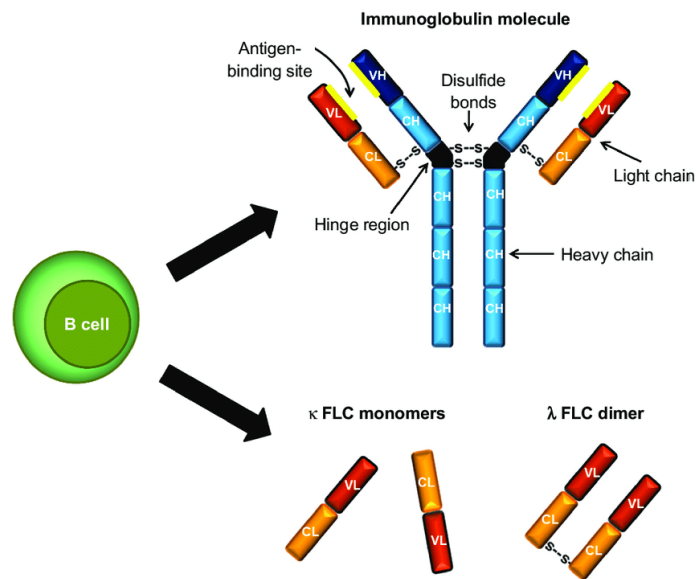
-  Heart failure in ≥ 65 years
-  Aortic stenosis in ≥ 65 years
- Hypotension or normotensive if previously hypertensive
- Sensory involvement, autonomic dysfunction
- Peripheral polyneuropathy
- Proteinuria
- Skin bruising
- Bilateral carpal tunnel syndrome
- Ruptured biceps tendon
- Subendocardial/transmural LGE or increased ECV
- Reduced longitudinal strain with apical sparing
- Decreased QRS voltage to mass ratio
- Pseudo Q waves on ECG
- AV conduction disease
- Possible family history



Aanvullend lab en scintigrafie

Lab: M-proteïne en vrije lichte ketens

Scan: ^{99}Tc -Scintigrafie + Perugini score



DNA diagnostiek

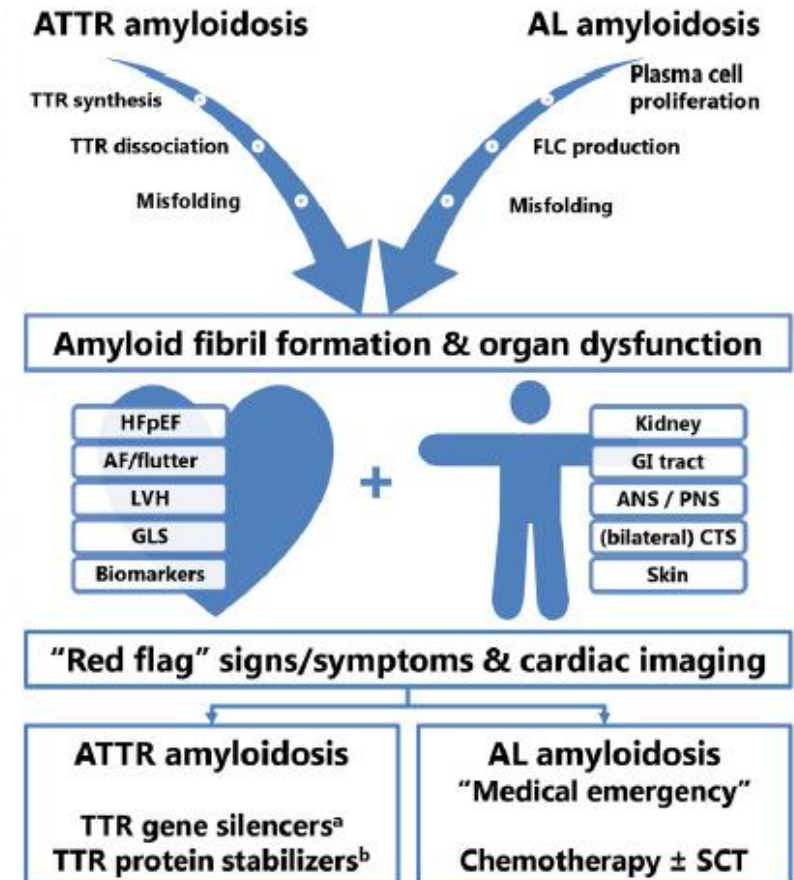
ATTR-CA bewezen... en dan?

1. Behandeling van hartfalen
2. Behandeling van ritmestoornissen

Voorkomen is beter dan genezen!

3. Aanwas van amyloïd behandelen
 - AL → bestrijden plasmacelkloon
 - ATTR → TTR 'misfolding' bestrijden

Inventariseren orgaanbetrokkenheid

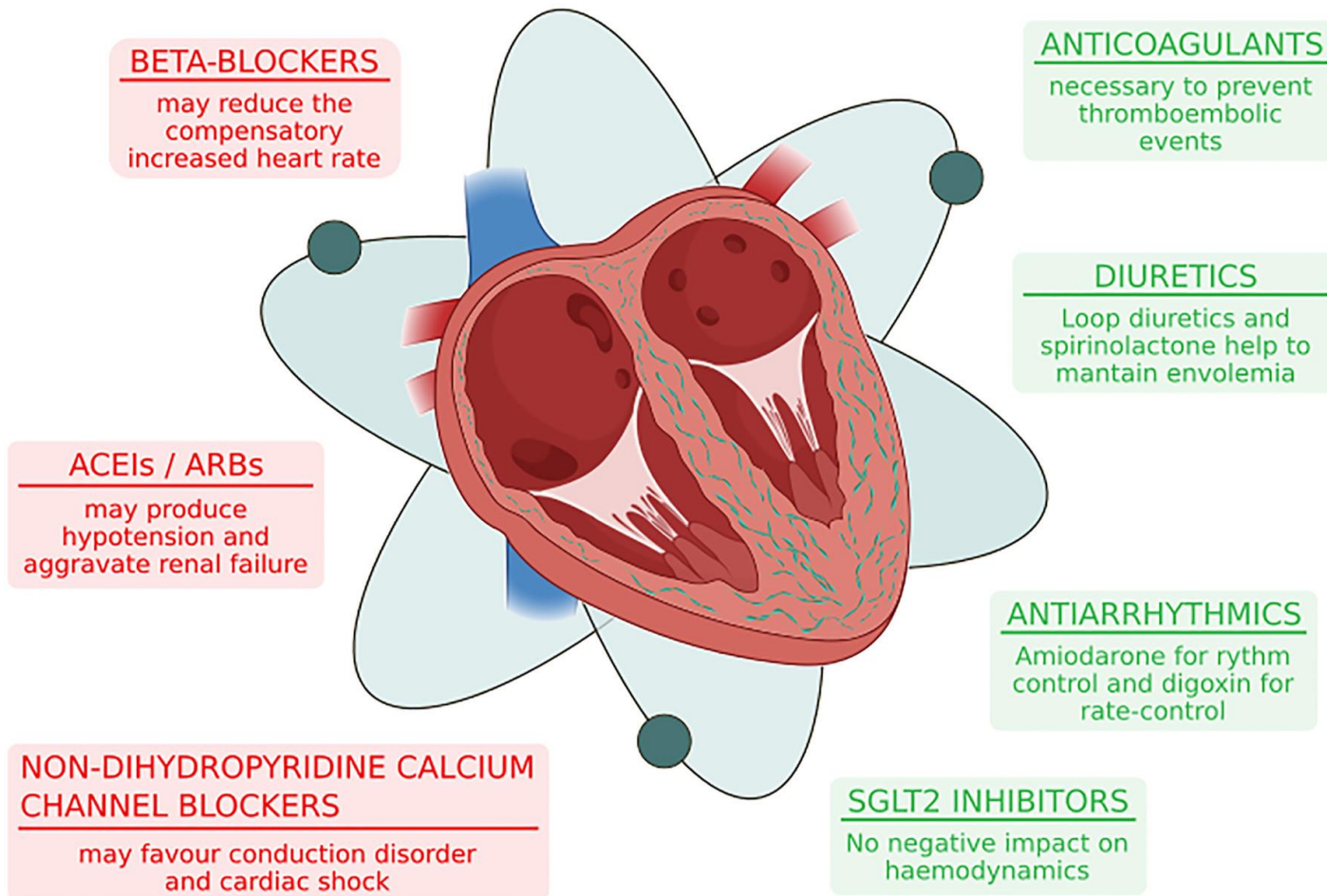


Poll

Hoe zou u het hartfalen bij deze patiënt willen behandelen?

- A. Furosemide
- B. Furosemide + MRA + SGLT2i
- C. Furosemide + MRA + SGLT2i + betablokker
- D. Furosemide + MRA + SGLT2i + betablokker + ACE/ARB/ARNI

Effecten van reguliere hartfalen therapie bij CA



Systolisch en diastolisch hartfalen door restrictieve cardiomyopathie

Restrictie bepaald door ECM, niet door myocyten!

Voorzichtigheid:

- Digoxine (binding digoxine aan fibrillen → kans op intoxicatie)

Behandeling ritmestoornissen

Boezemfibrilleren

- Prevalentie tot ~40% bij ATTR amyloïdose
- CHA₂DS₂-VASc niet van toepassing (expert opinion)
- Afwegen bloedingsrisico (amyloïd angiopathie) vs stollingsrisico

Ventriculaire ritmestoornissen

- Kristen 2008: ~1/3 overlijdt door PEA (n=19)
- Kim 2020: ~1/4 van patiënten met ICD krijgt therapie (n=92)

➔ Survival na 5 jaar echter niet verschillend

Kanttekening: eindstadium ziekte, beperkte behandelmogelijkheden

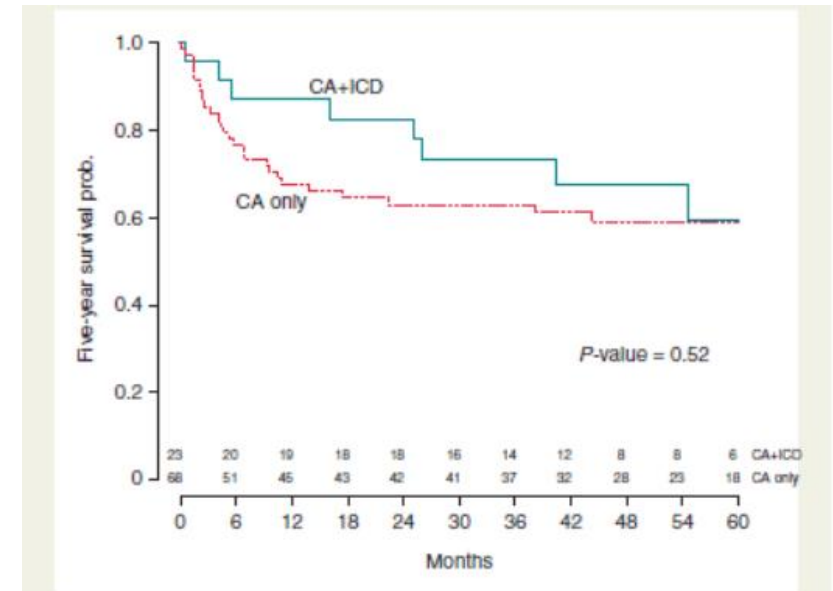


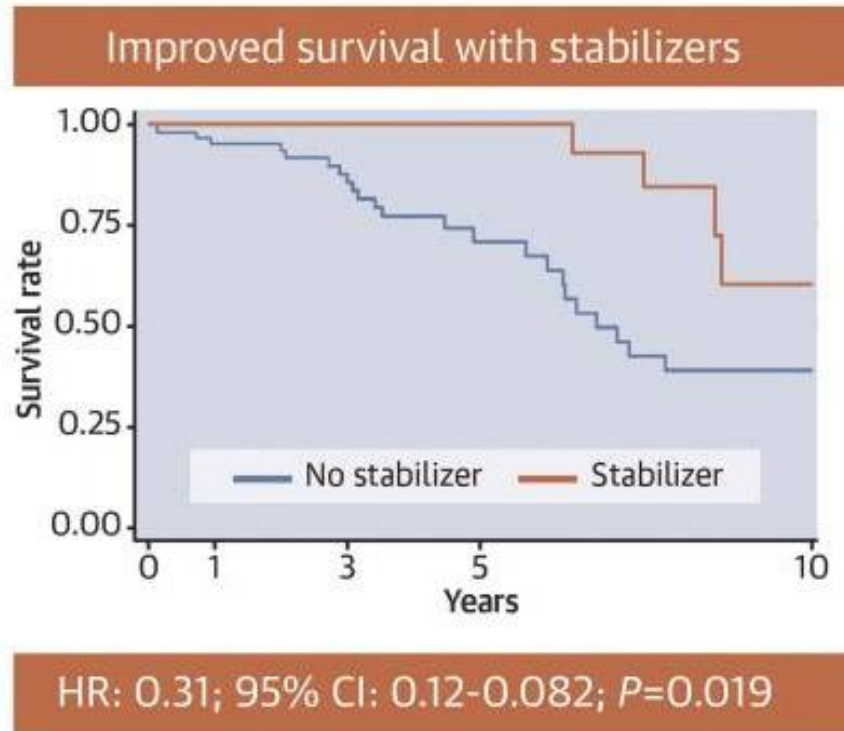
Figure 2 The Kaplan–Meier plot of survival probabilities from CA diagnosis to death in patients with CA. The figure compared the survival of Group 1 (CA and ICD) with Group 2 (CA and no ICD) utilizing the Kaplan–Meier curve. There is no significant survival difference to 5 years after the diagnosis ($P = 0.52$). CA, cardiac amyloidosis; ICD, implantable cardioverter-defibrillator.

Poll

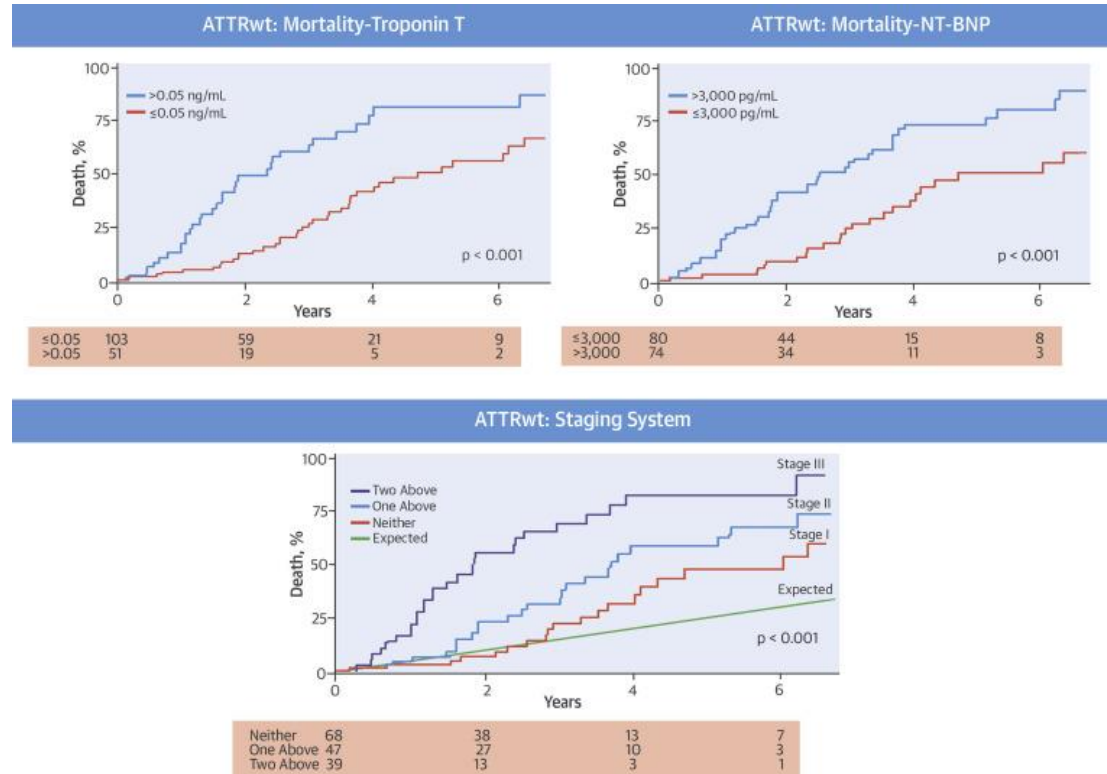
Hoe lang is de mediane overleving bij patiënten met hartfalen door onbehandelde ATTR-gerelateerde cardiale amyloidose?

- A. 10 jaar
- B. 5,2 jaar
- C. 3,6 jaar
- D. 1,6 jaar

Overleving na stellen diagnose ATTR-CA

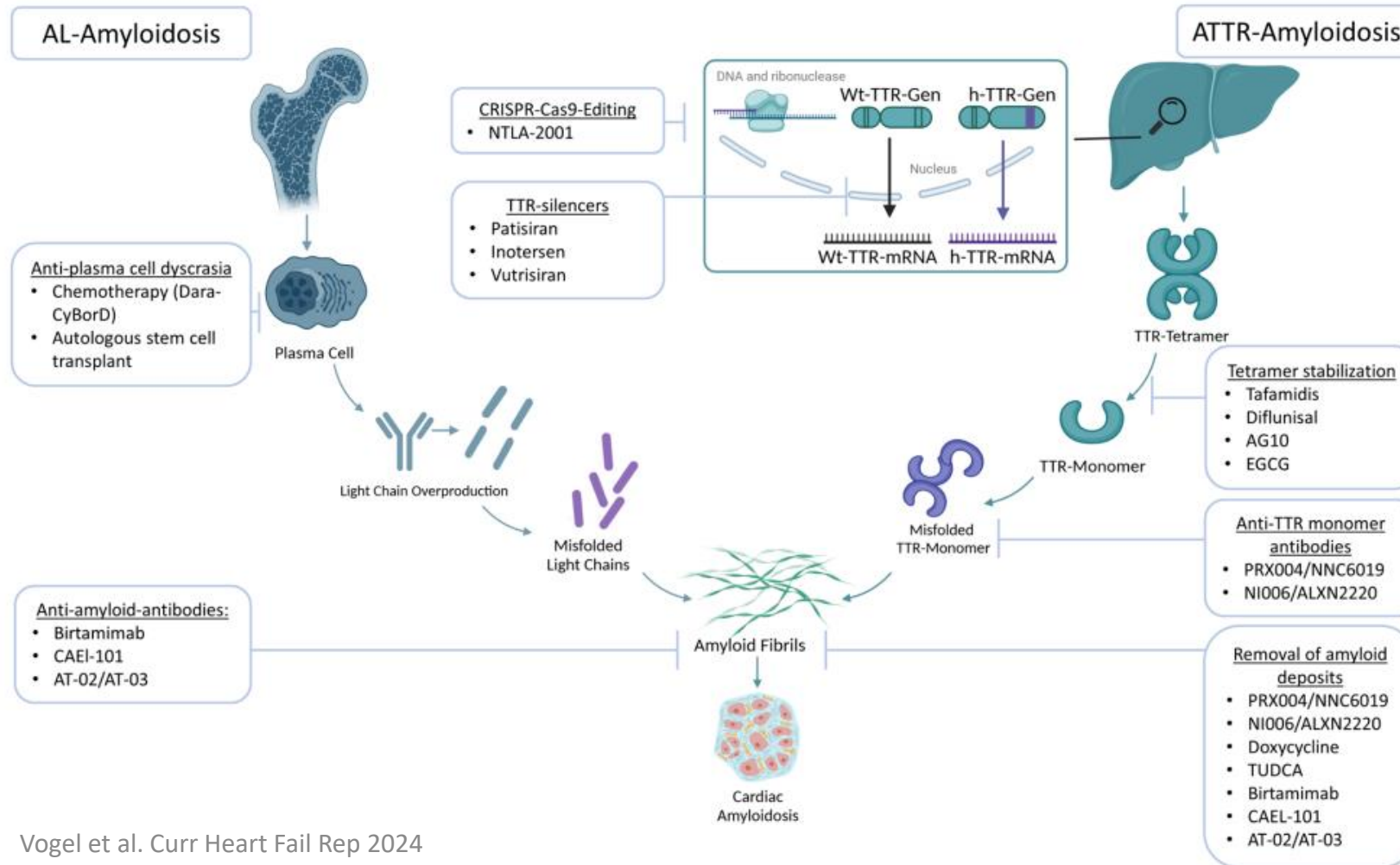


Gonzalez Lopez et al. JACC Oncol 2022



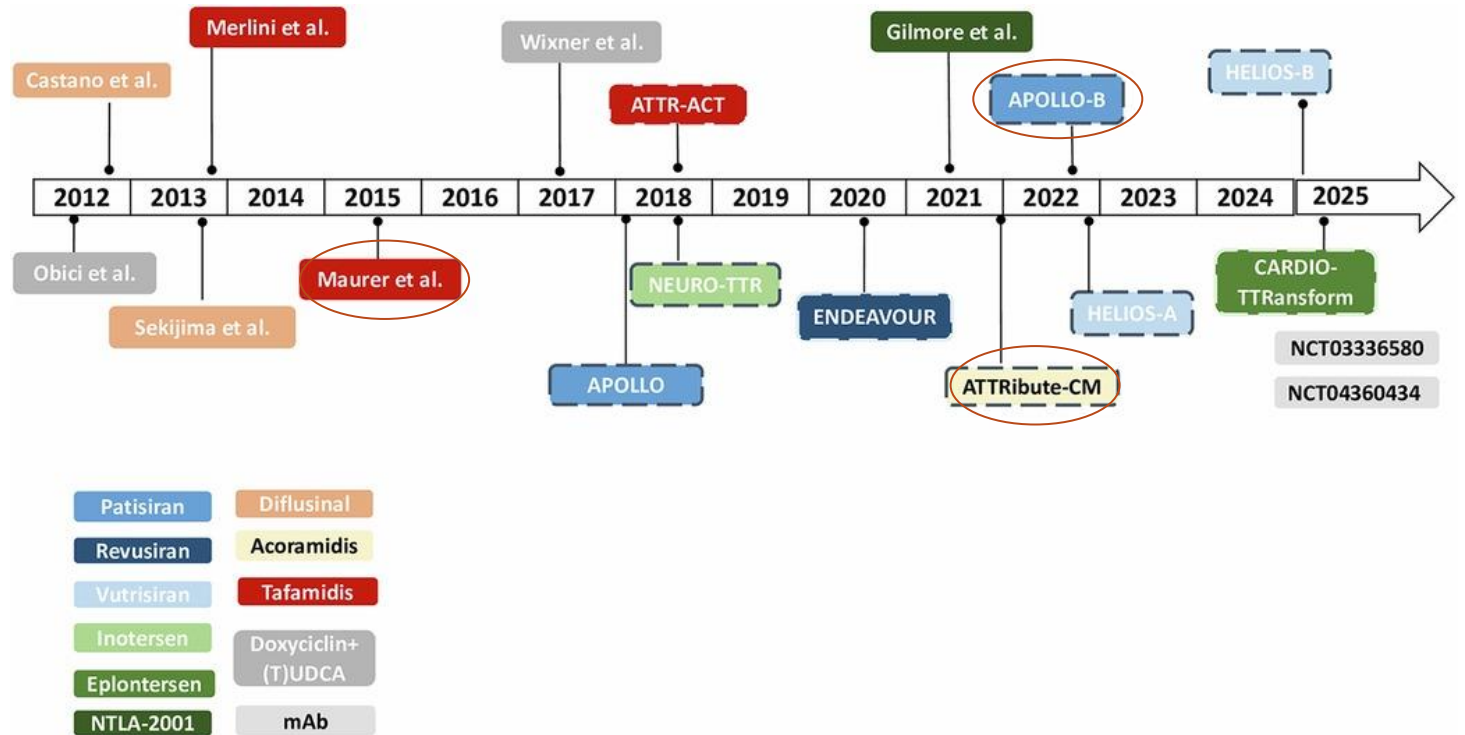
Grogan et al. JACC 2017

Gerichte therapieën voor cardiale amyloïdose



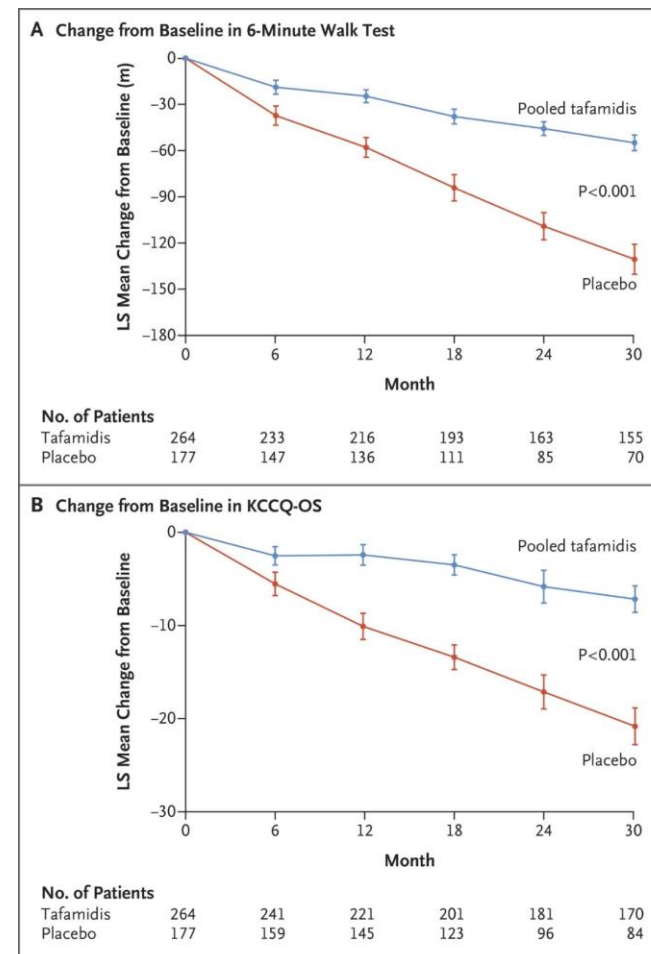
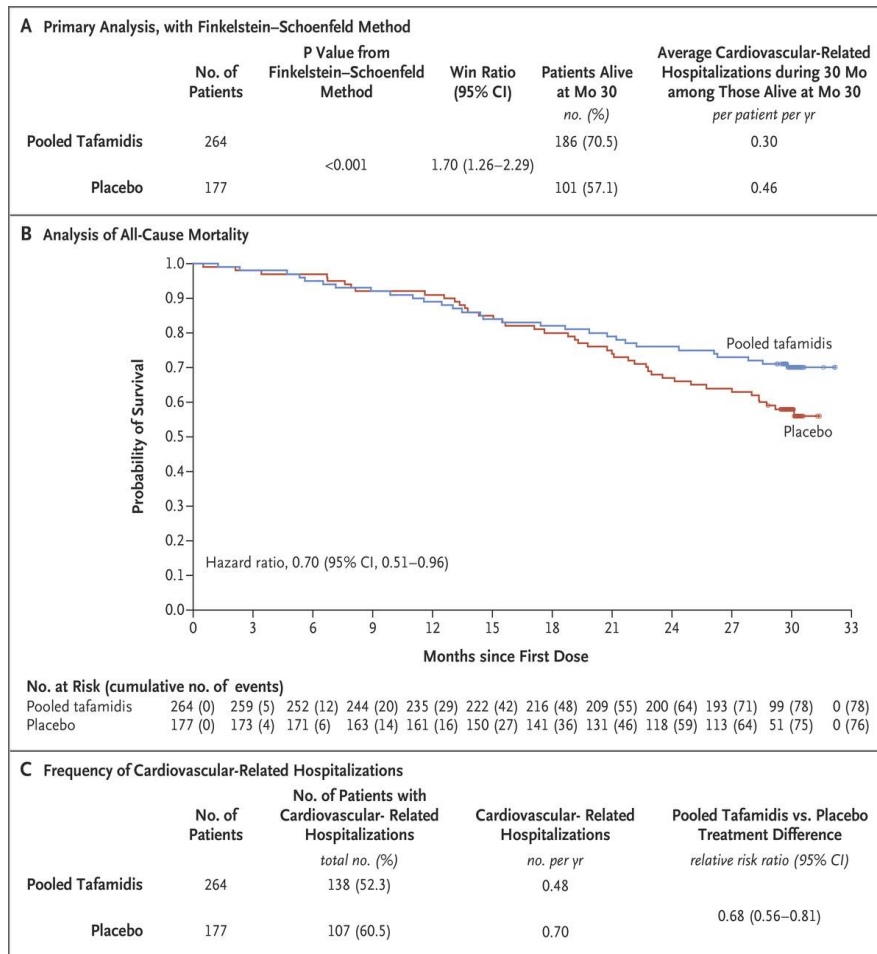
Klinische trials

ATTR amyloïdose



Tafamidis tot nu toe enige goedgekeurde middel voor ATTR-CA
Patisiran goedgekeurd voor neuropathie,
wel positieve resultaten bij cardiale subanalyses

Behandeling ATTR amyloïdose - Tafamidis



Enige goedgekeurde middel voor ATTRwt / ATTRv

Wie komt er in aanmerking:

- Bewezen ATTR-amyloïdose
- NYHA I-II
- AL-amyloïdose uitgesloten

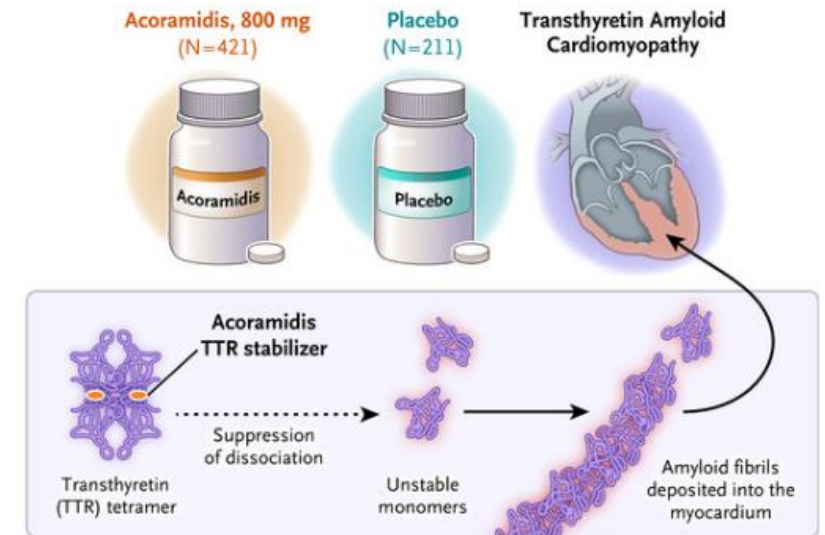
Toekomst - Acoramidis

ATTRibute-CM trial:

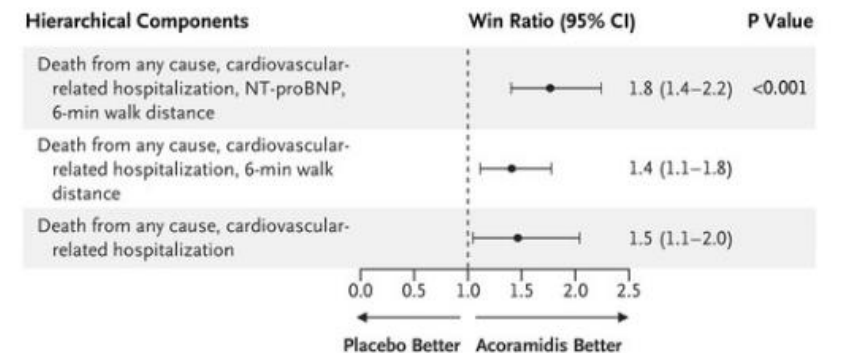
Acoramidis vs placebo gedurende 30 maanden

Mogelijkheid tot behandeling met tafamidis na 12 maanden

- 42% grotere toename in serum TTR levels vs. tafamidis
- 92% verbetering van gemiddelde NT-proBNP t.o.v. placebo and tafamidis



Primary Efficacy Analysis and Prespecified Secondary Analyses



Toekomst - Patisiran

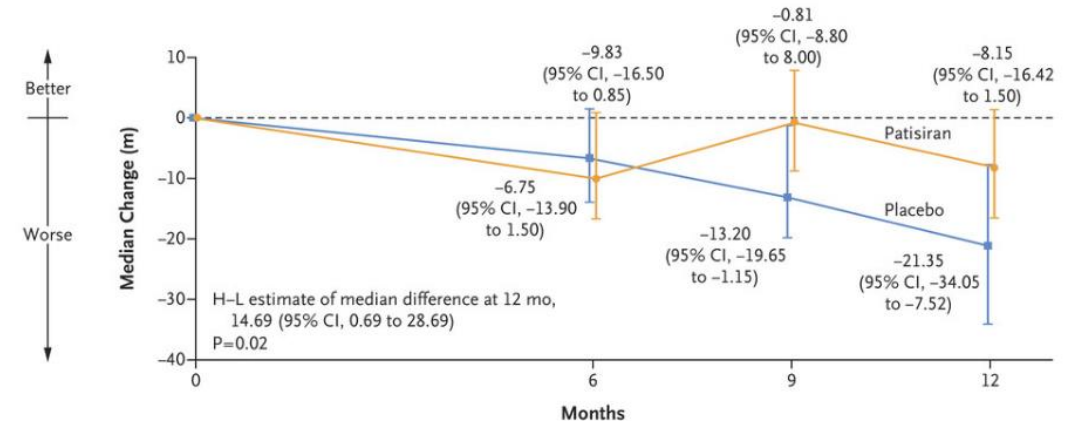
Goedgekeurd voor klinische toepassing bij neuropathie

- APOLLO: stabilisatie of verbetering van neuropathie

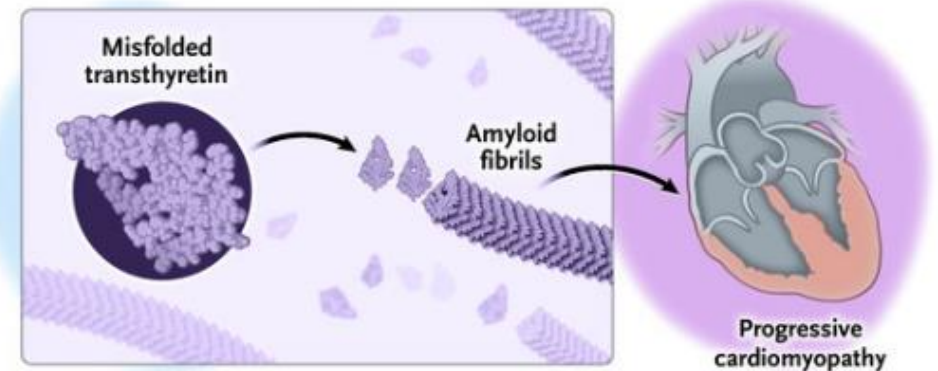
APOLLO-B

- 360 patiënten gerandomiseerd - patisiran vs placebo
- Behoud van functionele capaciteit in 12 maanden
- Lagere NT-proBNP/troponine waarden

A Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



Transthyretin Cardiac Amyloidosis



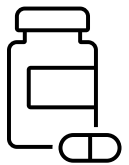
Terug naar de casus



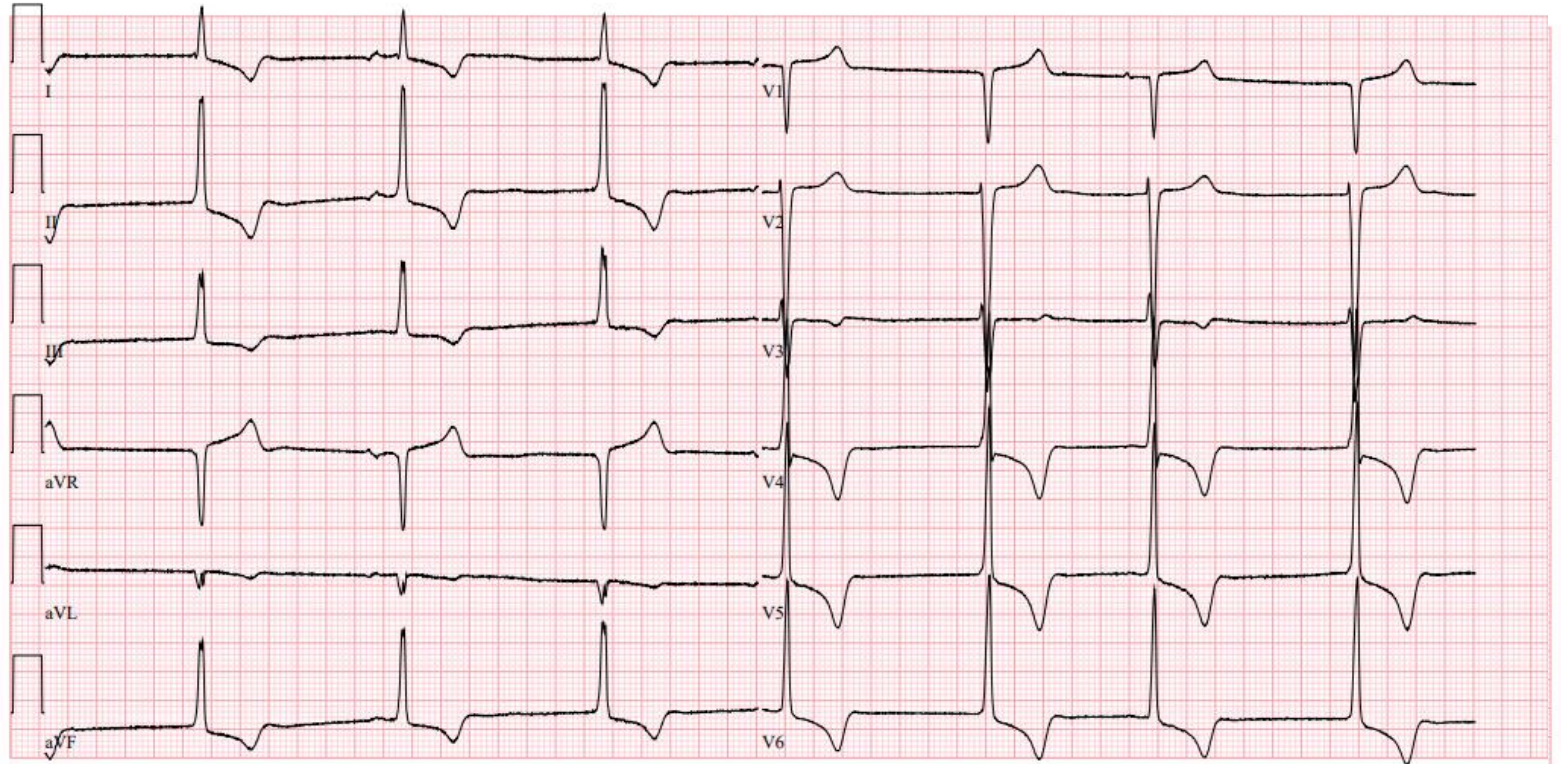
Ging een hele tijd heel goed met tafamidis, sinds 2 maanden meer vermoeid



RR 127/77 mmHg
HF 46/min









Tafamidis, furosemide, eplerenon, dapagliflozine

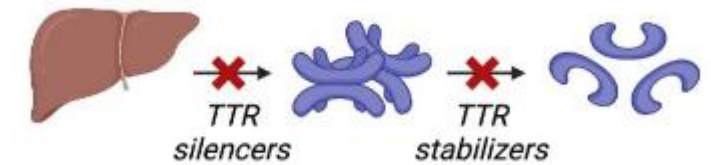
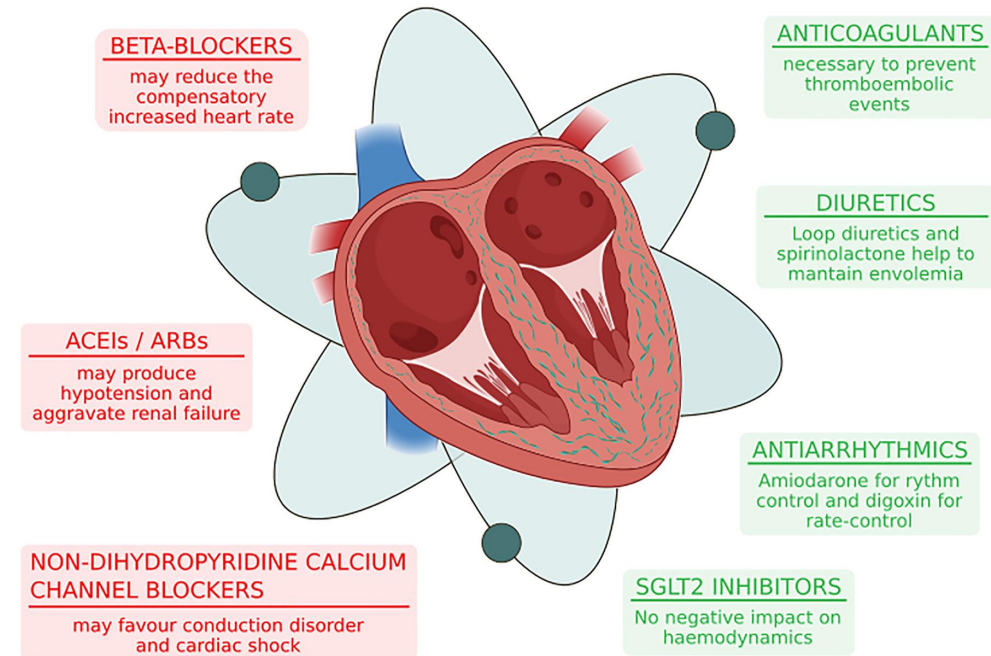


Start antistolling
Na ECV: voelt zich herboren, zit weer op de wielrenfiets

TAKE HOME MESSAGES

HIDDEN: red flags bij ATTR cardiomyopathie

	HFpEF	Hartfalen met behouden ejectiefractie, vooral patiënten ≥ 60 jaar
	INTOLERANCE	Intolerantie voor standaard medicatie voor hartfalen
	DISCORDANCE	Discrepanantie tussen linker ventrikel wanddikte en QRS voltage (micro-voltages)
	DIAGNOSIS	Bilateraal carpaaltunnelsyndroom of wervelkanaalstenose in voorgeschiedenis
	ECHO	Echografische kenmerken van LV hypertrofie, afgenomen LV longitudinale strain met apicale sparing
	NERVOUS SYSTEM	Symptomen van polyneuropathie met/zonder autonome dysfunctie



Behandeling

Geen standaard hartfalen therapie

Denk aan tijdig starten van stabilisatoren (cardiomyopathie) of silencers (neuropathie)