

Novinky ve farmakoterapii vzácných onemocnění v kardiologii

doc. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Léčba vzácných onemocnění v kardiologii může být buď nespecifická nebo specifická. Mezi nespecifickou léčbu patří symptomatická terapie nebo léčba komplikací vzácných onemocnění. Specifická léčba se snaží ovlivnit přímo patofyziologický mechanismus vzniku onemocnění. Jako modelové příklady vzácných onemocnění a posunu v jejich léčbě uvádíme dvě jednotky. Jednak Fabryho chorobu, kde léčebné postupy založené na zvýšení aktivity postiženého enzymu jsou schopny výrazně zpomalit progresi onemocnění. A dále pak srdeční komplikace transthyretinové amyloidózy. Relativně nedávno byla uveřejněna data u nemocných s kardiomyopatií na podkladě transthyretinové amyloidózy, která podporují rozšíření léčby původně vzácné familiární amyloidové neuropatie na širší skupinu pacientů s kardiální manifestací.

Klíčová slova: vzácná onemocnění, Fabryho nemoc, transthyretinová amyloidóza, léčba.

The new horizons in therapy of rare diseases in cardiology

The therapy of rare diseases in cardiology is based on symptomatic treatment, treatment of complications of rare diseases and in some cases on specific treatment. We mention two diagnosis where modern therapy could slow down progression of disease: Fabry disease where enzyme replacement therapy and chaperon treatment were introduced with good results. Amyloidosis associated with transthyretin where new evidence for specific treatment of cardiac manifestation has been recently published.

Key words: Rare diseases, Fabry disease, Transthyretin amyloidosis, therapy.

Úvod

Se vzácnými onemocněními se v každodenní praxi setkáváme raritně. Ačkoliv léčba pacientů se vzácnými onemocněními bývá často koncentrována do malého počtu center, jistě povědomí o symptomatologii vzácných onemocnění nám umožní na tyto stavy pomyslet, včas je rozpoznat a pacienta bez zbytečných prodlev odeslat do příslušného centra. Znalost možností terapie vzácných onemocnění je rovněž důležitá i pro správnou motivaci nemocného k vhodnosti vyšetření a další péči.

Vzácná onemocnění jsou definována jako onemocnění s incidencí < 1 : 2000. Jedná se o heterogenní skupinu chorob, které jsou často dědičné (či vrozené) a multisystémové. Vzhledem

k častému multisystémovému charakteru onemocnění jsou kardiiovaskulární projevy časté. Mezi vzácnými onemocněními můžeme nalézt metabolická, střádavá nebo zánětlivá onemocnění. Ale můžeme do této skupiny zařadit i například některé typy plicní arteriální hypertenze. U části onemocnění přesnou etiologii neznáme.

Léčba vzácných onemocnění v kardiologii se skládá z více navazujících kroků od režimových opatření, přes farmakologickou léčbu k nefarmakologické terapii. Veškerá léčba může být symptomatickou terapií, léčbou komplikací vzácné choroby anebo specifickou, cílenou farmakoterapií. Do léčby kardiiovaskulárních projevů vzácných onemocnění patří i implantační kardiostimulátorů, přístrojů pro resynchroni-

zační léčbu srdečního selhání, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů nebo provádění katetrizačních ablací pro poruchy srdečního rytmu a další postupy intervenční kardiologie. V řadě léčebných postupů jsou však zkušenosti značně limitované. Velký význam má i léčba dalších kardiiovaskulárních onemocnění, které svým průběhem mohou zhoršovat projevy vzácného onemocnění samotného nebo samy o sobě jsou rizikovými faktory pro rozvoj jiných kardiiovaskulárních chorob.

Nad rámec obecných postupů v léčbě kardiiovaskulárních projevů je u části vzácných onemocnění k dispozici specifická, cílená, kauzální léčba. V oblasti specifické terapie dochází v současnosti k významnému překotnému vývoji no-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D., stepan.havranek@vfn.cz
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze
a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

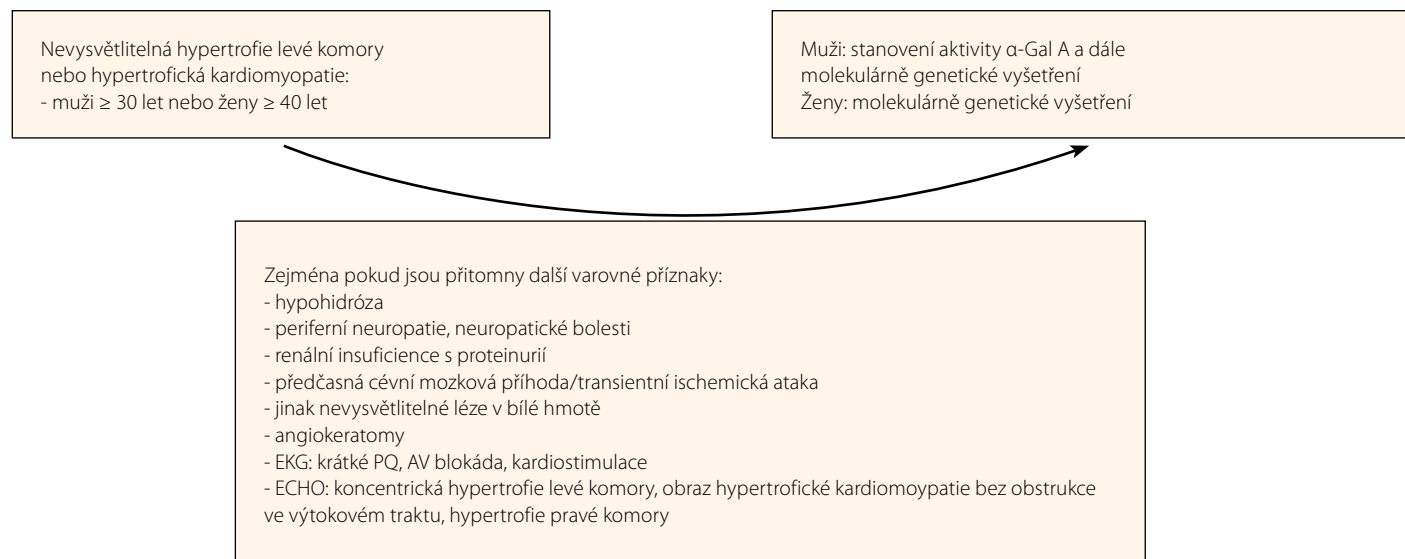
Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(4): 200–204
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2019
Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2019

vých léčebných postupů. Cílem specifické léčby je zasáhnout přímo v patogenezi onemocnění. Jako příklad dále uvedeme vývoj v oblasti léčby Fabryho nemoci, kde mimo enzymatickou substituční terapii jsou k dispozici i další postupy. Dále uvedeme příklad rozšíření léčby zavedené u původně nekardiálních projevů s transthyretinem asociované amyloidózy do oblasti kardiologie.

Fabryho nemoc

Fabryho nemoc FD je střádavé progresivní systémové lysozomální onemocnění při poruše metabolismu glykosfingolipidů. Souhrnný přehled sfingolipidóz s kardiálními projevy je v Tabulce 1. Frekvence klasické formy Fabryho nemoci je 1 : 30 000 – 40 000, častější jsou varianty s pozdním nástupem projevů, kde je dominantní manifestací hypertrofická kardiomyopatie. Příčinou onemocnění je defekt genu pro α -galaktosidázu A (α -gal A). Následkem defektu genu pro α -gal A je intracelulární ukládání glykosfingolipidů, zejména globotriaosylceramidu. Gen pro α -gal A je lokalizován na pohlavním chromozomu X. Díky této vazbě na X chromozom je onemocnění typicky ve své klasické formě vyjádřeno u mužské populace. Muži jsou totiž pro X chromozom hemizygoti, tedy mají přítomen jen jeden X chromozom, který nese postižený gen. Ženy, které jsou heterozygoty pro X chromozom, byly historicky považovány za asymptomatické přenašečky mutací. V současné době však je známo, že nemoc bývá často vyjádřena i u žen, a to v celé škále forem od asymptomatické až po plně manifestní onemocnění (1). Manifestace

Obr. 1. Diagnostické schéma Fabryho nemoci



Tab. 1. Přehled sfingolipidóz

Choroba	Deficit enzymu	Hromadící se lipid	Klinické příznaky
Tayova-Sachsova	Hexosaminidáza A	GM12 gangliosid	Mentální retardace, slepota, svalová slabost
Fabryho	α -galaktosidáza A	Globotriaosylceramid	Angiokeratomy, předčasná cévní mozková příhoda / transientní ischemická ataka, neuropatická bolest, febrilní krize, gastrointestinální symptomy, renální insuficience, kardiomyopatie
Krabbeho	β -galaktosidáza	Galaktosylceramid	Mentální retardace
Gaucherova	β -glukosidáza	Glukosylceramid	Pancytopenie, hepatosplenomegalie, eroze dlouhých kostí
Niemann-Pick	Sfingomyelináza	Sfingomyelin	Mentální retardace, hepatosplenomegalie
Faberova	Ceramidáza	Ceramid	Mentální retardace, deformity skeletu, dermatitida, chrapot

onemocnění u žen je dána postižením těch buněk, u kterých došlo k inaktivaci zdravého chromozomu (2). Z diagnostického pohledu je důležité, že vyšetření reziduální aktivity α -gal A je sice naprosto spolehlivé u mužů, avšak nedostatečné u žen, neboť u nich může nabývat i normálních hodnot bez ohledu na klinickou významnost postižení (1).

Akumulace glykosfingolipidů v lysozomech má za následek poruchu funkce buněk a tkání, pro kterou je charakteristické porušení metabolismu, depleci energie a přítomnost zánětlivých změn. Tyto změny mohou vést ke kompenzatorní hypertrofii buněk a k akcelеровané apoptóze s následnou fibrózou. Ke stádání dochází zejména v endotelu a buňkách hladké svaloviny cév, v různých typech buněk ledvin, srdečního

svalu, centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu a dalších (3).

FD je ve své klasické podobě multisystémové onemocnění, kdy defekt metabolismu postihuje celou řadu tkání a orgánových systémů. Proto je klinická manifestace onemocnění široká. Nejčasnějšími symptomy jsou neuropatická bolest a febrilní krize. Ty se mohou vyskytovat od dětství. Dále jsou přítomny gastrointestinální symptomy, tvorba angiokeratomat, hypohidróza. Od dospělosti dále dochází typicky k rozvoji hypertrofie myokardu do obrazu hypertrofické kardiomyopatie spolu s renálním postižením s proteinurií a progresí do renálního selhání. Typickými kardiálními projevy FD mohou být také poruchy srdečního rytmu. Další významnou manifestací jsou cévní mozkové příhody (1, 4, 5).

V případě přítomnosti klinického podezření je diagnostika FD založena na testu vyšetření aktivity α -gal A a zejména u žen na molekulárně genetické potvrzení (Obr. 1). Výsledky genetického testování je nutno hodnotit s vědomím, že existuje i řada benigních genetických variant, pseudodeficiencí a variant nejasného klinického významu. Aktivitu α -gal A je možné stanovovat v plazmě, leukocytech. Dostupný je rovněž test suché kapky. Další možností je stanovení hladin metabolitů globotriaosylceramidu v plazmě či moči. Rovněž zde je přítomna problematická interpretace testů u žen. Nověji je využíváno stanovení deacylované formy globotriaosylceramidu globotriaosylsingosinu neboli Lyso-Gb3, která se jeví dobrým biomarkerem závažnosti onemocnění.

Terapie FD se skládá z jednak léčby projevů onemocnění, tedy symptomatické terapie, z léčby komplikací onemocnění a jednak v specifické léčbě, která má za cíl zajistit chybějící enzymatickou aktivitu a která má potenciál výrazně zpomalit progresi onemocnění (6). Symptomatická léčba zahrnuje např. tlumení neuropatické bolesti. Za nespecifickou terapii je možné považovat podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a sartanů v terapii proteinurie. Dostupná specifická terapie je vázána na léčbu v centru.

V posledních patnácti letech byla do klinické praxe uvedena enzymatická substituční terapie (Enzyme Replacement Therapy – ERT). Je založena na podávání rekombinantního enzymu intravenózní cestou. Tradičně jsou uváděny dva preparáty – agalsidasa alfa a agalsidasa beta (7, 8). Algasidasa alfa je podávána jednou za 14 dní v dávce 0,2 mg/kg váhy v krátké infuzi. Produkována je kulturou odvozenou od lidských fibroblastů. Agalsidasa beta je podávána ve stejných intervalech v infuzi s delším trváním, v dávce 1,0 mg/kg. Zdrojem je kultura buněk z křeččích ovarii. Obě molekuly jsou co do sekvence aminokyselin prakticky identické, liší se zejména na úrovni glykosylace. Efekt ERT lze pozorovat jak na buněčné úrovni (9), tak i na klinických projevech onemocnění včetně neurologických, renálních i kardiovaskulárních (6, 10). V současné době jsou vyvíjeny další substituční molekuly. Nověji probíhá klinické testování pegylované formy enzymu produkovaného na rostlinné kultuře – pegunigalsidasy alfa, která má oproti původním enzymům výhodu v delším poločase účinku (11).

Tab. 2. Přehled typů amyloidóz asociovaných se srdečním postižením

Typ amyloidózy	Prekurzorový protein	Etiologie	Poznámka
AL	Lehké řetězce imunoglobulinu	Získaná	Nejběžnější typ srdeční amyloidózy. Přibližně 80 % všech srdečních amyloidóz.
AH	Těžké řetězce imunoglobulinu	Získaná	Nadprodukce u mnohočetného myelomu.
ATTR	Transthyretin	Vrozená & získaná	Familiární amyloidová polyneuropatie. Senilní systémová amyloidóza, získaná forma, je častější. Dle některých dat, až 2 % populace > 80 let má autoticky detekovatelnou ATTR.
AA	Sérový amyloid A	Získaná	Nadprodukce při zánětlivém onemocnění
A β 2M	β 2-mikroglobulin	Vrozená & získaná	Získaná forma u chronicky dialyzovaných.
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Vrozená	
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Vrozená	
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	Získaná	Sporadická. Asociovaná se stárnutím.
AGel	Gelsolin	Vrozená	
AANF	Atriální natriuretický faktor	Získaná	Výskyt u některých pacientů s fibrilací síní.
ALys	Lysozym	Vrozená	

Kromě substituční terapie byla relativně nedávno pro klinické použití schválena léčba farmakologickými chaperony. Chaperony jsou malé molekuly, které stabilizují α -Gal A v jeho přirozené podobě. Stabilizují také některé formy α -Gal A vznikající u nemocných s missense mutacemi. Za normálních okolností jsou tyto „mutované“ enzymy degradovány v endoplazmatickém retikulu. Enzym stabilizovaný chaperonem se však může dostat až do lyzozomu, kde může zajistit alespoň jistou reziduální enzymatickou aktivitu. Do klinického použití byl uvolněn iminosacharid 1-deoxygalactonojirimycin (migalastat hydrochlorid). Monoterapie migalastatem u nemocných s mutacemi, které na léčbu odpovídají (tzv. amenable mutations), prokázala redukcí substrátu, stabilizaci renálních funkcí i navození regrese hypertrofie levé komory (12).

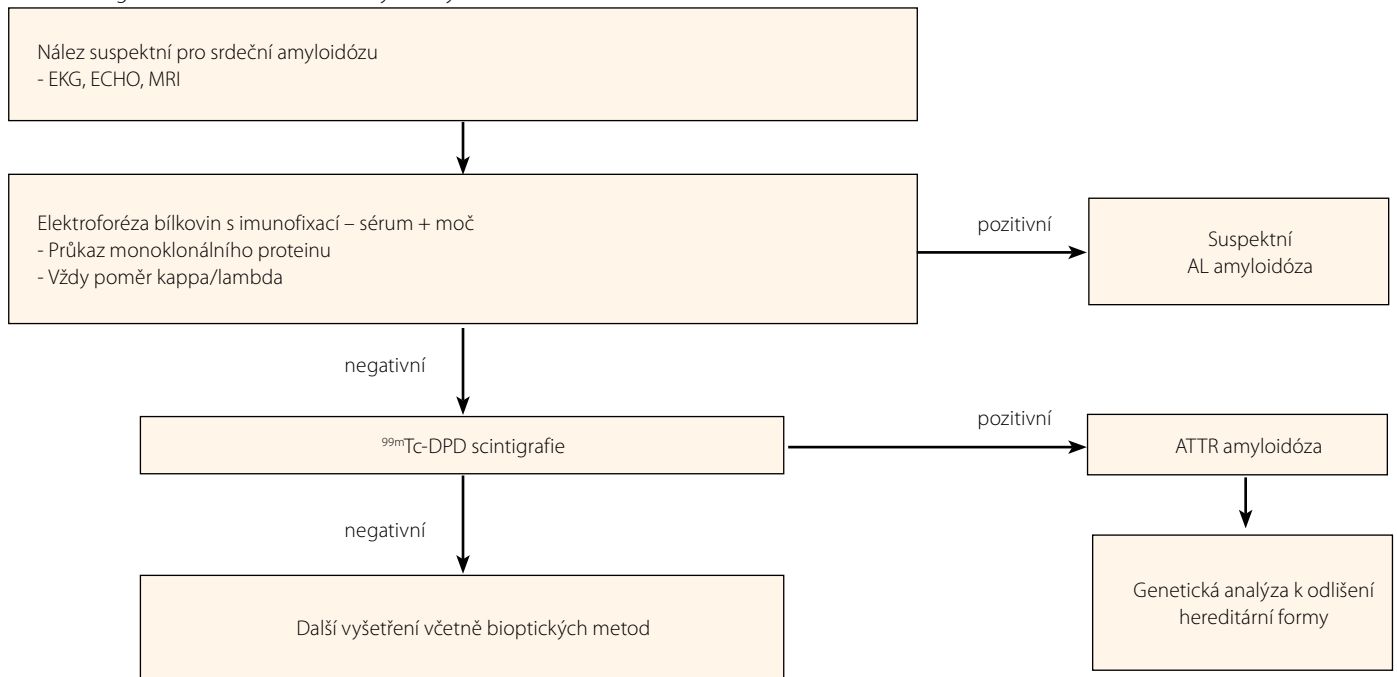
Snížení střádání toxických meziproductů metabolismu glykosfingolipidů lze dosáhnout i snížením rychlosti jejich syntézy blokadou metabolické cesty na vyšší úrovni. Klíčovým enzymem v syntéze glykosfingolipidů je glucosylceramidsyntáza. Jejím blokováním je ovlivněna syntéza celé řady metabolitů, které se uplatňují v patogenezi různých střeďavých onemocnění. Prototypy blokátorů glucosylceramidsyntázy jsou lucerastat, miglustat nebo eliglustat. Další molekuly jsou vyvíjeny. Jednou z možností, jak tyto inhibitory mohou přispět léčbě střeďavých onemocnění, je i kombinovaná léčba s ERT (13).

Budoucí vývoj terapie onemocnění představuje i genová terapie, která je předmětem intenzivního výzkumu.

Transthyretinová srdeční amyloidóza

Amyloidózy jsou onemocnění, při kterých dochází k extracelulárnímu ukládání amorfních amyloidových proteinů, jež vykazují strukturu β -skládaného listu. Transthyretinová amyloidóza (ATTR amyloidóza) je pak subtypem amyloidového postižení. ATTR amyloidóza společně s primární amyloidózou lehkých řetězců představuje dvě nejčastější formy srdeční amyloidózy (14). Přehled nejčastějších amyloidóz asociovaných se srdečním postižením je uveden v Tabulce 2.

S transthyretinem (TTR) je tradičně asociována jedna z hereditárních forem amyloidózy, která je způsobena patologickou mutací v genu pro TTR. Hereditární forma ATTR amyloidózy je však vzácná. Častěji se setkáme s ATTR amyloidózou, která je nedědičná a která byla dříve nazývána (nepřesně) senilní systémová amyloidóza. Jejím podkladem je destabilizace tetramerů přirozeného transthyretinu a ukládání fibril v tkáních, mimo jiné i v myokardu. Nehereditární forma ATTR amyloidózy typicky postihuje populaci mužů starších 60 let. Se zvyšujícím se věkem její výskyt rapidně vzrůstá (14). Ačkoliv pravděpodobně jen zlomek pacientů s ATTR amyloidózou vyvine kardiální příznaky, je tento typ srdeční

Obr. 2. Diagnostické schéma srdeční amyloidózy

amyloidózy nejspíše významně poddiagnostikovanou příčinou srdečního selhání.

TTR je protein, který je syntetizován převážně v játrech a cirkuluje v plazmě jako homotetramer spolu s malým množstvím volných monomerů. Fyziologickou funkcí TTR je transport jednak retinolu a jednak thyroxinu (T4). Pro retinol je TTR výhradní transportní bílkovinou, což je rozdílné od T4, který je transportován ve větší míře i pomocí albuminu a thyroxin vázajícího globulinu (15).

Amyloidové proteiny v tkáních vznikají agregací původně solubilních forem proteinu. Patogeneze ATTR amyloidózy vychází z disociace tetrameru TTR na dimery a následně na monomery. Monomery TTR následně agregují a vznikají nejprve rozpustné oligomery s následnou polymerizací do amyloidových fibril. Extracelulární depozita již nerozpustných fibril složených z vadných monomerů se sekundární strukturou β -skládaného listu vedou k poruše struktury a funkce tkání. Dalším důležitým mechanismem vzniku tkáňového poškození je cytotoxický efekt vadných monomerů a jejich shluků. Obě formy, familiární i získaná, mají ve tkáních přítomny amyloidové fibrily obdobné struktury. Podkladem vrozené formy je, že mutace v genu pro TTR činí TTR méně stabilní ve své tetramerové konstituci a dochází více k disociaci na dimery a monomery. Příslušný gen je lokalizován na chromozomu 18. Charakteristická je autozomálně dominantní dědičnost s různým stupněm penetrance. U ATTR amyloidózy asoci-

ované s věkem se zdá, že oxidativní stres závislý na věku je hlavním mechanismem destabilizujícím TTR v tetrameru konstituci (15, 16).

Typickými projevy ATTR amyloidózy jsou známky autonomní či periferní polyneuropatie (včetně familiární amyloidové polyneuropatie), netraumatické ruptury svalových šlach, stenóza bederní páteře, oboustranný syndrom karpálního tunelu, srdečního selhávání v důsledku infiltrativní kardiomyopatie, fibrilace síní, převodní poruchy či jejich kombinace. Typickým echokardiografickým obrazem u ATTR amyloidózy je nález zesílení stěn levé komory, zpočátku nedilatované s normální či mírně redukovanou systolickou funkcí. Charakteristickým nálezem je snížená longitudinální kontraktilita levé komory. U řady nemocných bývá přítomen i malý perikardiální výpotek. V průběhu onemocnění se můžeme setkat i s výraznější redukcí systolické funkce a postupnou dilatací levé komory. Dalšími typickými znaky srdeční amyloidózy je pak dilatace obou srdečních síní (17).

Základním bodem léčby ATTR amyloidózy je včasná diagnostika (Obr. 2). V současné době je zlatým standardem v diagnostice transthyretinové amyloidózy vyšetření pomocí ^{99m}Tc -DPD (^{99m}Tc značená 3,3-difosfono-1,2-propandikarboxylová kyselina) scintigrafie (18). Pro správnou diagnózu ATTR amyloidózy je nutné vyloučení AL amyloidózy provedením elektroforézy sérových/močových proteinů s imunofixací.

V léčbě ATTR amyloidové kardiomyopatie jsou jistě namíště tradiční postupy léčby srdeč-

ního selhání jako režimová opatření, podávání kličkových diuretik, antagonistů aldosteronu. Ostatní léčba srdečního selhání, jako β blokátoři, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisté angiotenzin II receptoru nemají příznivý vliv a v některých případech mohou vést k zhoršení symptomatologie (17).

Do nedávné doby byla transplantace jater jedinou specifickou možností léčby u vrozené formy ATTR amyloidózy. Předpoklad léčby byl založen na faktu, že játra jsou výhradním syntetizérem TTR. V průběhu posledních let však byla představena nadějná látka, tafamidis, se schopností stabilizovat TTR v tetrameru konstituci. Tafamidis je látka s non-steroidními protizánětlivými účinky, která se váže selektivně a s vysokou afinitou k oblasti vazby T4, díky které stabilizuje volné dimery. Terapie tafamidisem byla nejprve testována u nemocných s TTR asociovanou amyloidovou polyneuropatií, kdy vlivem aktivní léčby došlo ke zpomalení progresu periferní neuropatie (15). V následujícím období byla terapie tafamidisem postupně testována i v terapii kardiomyopatie asociované s ATTR amyloidózou. Průlomovou v této souvislosti se stala studie ATTR-ACT (The Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial) (16). Studie ATTR-ACT studie byla placebem kontrolovaná, dvojitě slepá, randomizovaná studie fáze III, která srovnávala léčbu tafamidisem v dávkování 80 a 20 mg denně oproti placebo u pacientů s ATTR amyloidózou a kardiomyopatií. Aktivní terapie

tafamidisem vedla, bez ohledu na dávku, ke snížení celkové mortality, snížení nutnosti hospitalizace pro kardiovaskulární komplikace. Příznivý efekt aktivní léčby byl přítomen i u druhotných endpointů – výsledek testu 6minutové chůze, kvalita života. Terapie tafamidsem je nadějným příslibem pro pacienty s ATTR amyloidózu komplikovanou amyloidovou kardiomyopatií. V roce 2019 bylo užití tafamidisu u nemocných s kardiomyopatií u ATTR amyloidózy schváleno americkou FDA. V České republice je tato terapie pro indikaci ATTR asociovaná amyloidová kardiomyopatie dostupná jen jako extenze klinického hodnocení.

Ve fázi klinického testování jsou i další nadějně látky. AG10 je stabilizátor TTR, který již byl úspěšně testován studií fáze II (19). Vysokou afinitu k TTR stabilizační efekt byl prokázán u tolcapomu, látky užívané v léčbě Parkinsonovy nemoci (20). Zajímavé výsledky, které by mohly být nadějně i pro nemocné s amyloidovou kardiomyopatií, jsou k dispozici u použití tzv. „small interfering“ RNA (siRNA) u nemocných s neurologickým postižením. Mechanismus účinku siRNA spočívá v snížení exprese TTR v játrech blokováním messenger RNA. Do této skupiny patří patisiran. Látka, která již byla testována u hereditární formy ATTR amyloidózy (21). Obdobný efekt na snížení exprese TTR jsou

testované „antisense oligonucleotide drugs“, které se váží do syntetizované RNA a zabraňují její translaci a syntézu kódovaného proteinu (22). Zástupcem této skupiny je inotersen, který je již testován i u pacientů s ATTR amyloidovou kardiomyopatií (22).

Závěr

Terapie vzácných onemocnění v kardiologii se stále více opírá o možnosti cíleného zásahu v patofyziologii onemocnění. Kromě cílené léčby se také uplatňují postupy, které jsou využívány i v léčbě pacientů s běžnými onemocněními.

LITERATURA

1. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007; 28(10): 1228–1235.
2. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladiri D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016; 89(1): 44–54.
3. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol*. 2004; 337(2): 319–335.
4. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96(6): 842–846.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(3): 236–242.
6. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146(2): 77–86.
7. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345(1): 9–16.
8. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(21): 2743–2749.
9. Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012; 43(4): 610–614.
10. Linhart A. Treatment of Anderson-Fabry disease. *Heart*. 2008; 94(2): 138–139.
11. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holid M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inher Metab Dis*. 2019; 42(3): 534–544.
12. Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, et al. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on alpha-galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 91.
13. Ashe KM, Budman E, Bangari DS, Siegel CS, Nietupski JB, Wang B, et al. Efficacy of Enzyme and Substrate Reduction Therapy with a Novel Antagonist of Glucosylceramide Synthase for Fabry Disease. *Mol Med*. 2015; 21: 389–399.
14. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol*. 2015; 24(6): 343–350.
15. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016; 5(1): 1–25.
16. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016.
17. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70(11): 991–1004.
18. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6): 1076–1084.
19. Judge DP, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, Grogan M, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019.
20. Sant'Anna R, Gallego P, Robinson LZ, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016; 7: 10787.
21. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139(4): 431–443.
22. Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR-specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTRRx). *Amyloid*. 2017; 24(sup1): 134–135.