

Leiðbeiningar um notkun á tafamidis (Vyndaqel) vegna meðferðar við hjartamýlildi (ATTR-amyloidosis)

Skilyrði fyrir meðferð

- Hjartavöðvakvilli vegna arfbundins (ATTRh) eða áunnins transthyretin mýlildis í hjarta (ATTRwt)
- Einkennagefandi hjartabilun í NYHA flokki I og II
- Greiningin hefur verið staðfest með beinaskanni eða vefjagreiningu (ef vafasvar á beinaskanni)
- AL mýlildi í hjarta hefur verið útilokað
- Hjartaómskoðun sýnir þykknaðan vinstri slegil, ≥ 12 mm, eða merki um vökvaofhleðslu í hjarta með þörf fyrir þvagræsandi meðferð
- Ekki annar undirliggjandi þáttur, svo sem sjúkdómur eða aldur sem hefur veruleg áhrif á áætlaða lifun sjúklings
- Sjúklingur hefur verið ræddur á samráðsfundi hjartabilunarteymis Landspítalans þar sem greiningaskilmerki eru yfirfarin, mögulegur ávinningur meðferðar og frábendingar ræddar
- Allir sjúklingar á sjúkdómshemjandi meðferð eiga að vera skráðir í gagnagrunni hjartabilunar á Landspítala

Eftirlit með meðferð

- Sjúklingurinn er að jafnaði í eftirliti á göngudeild hjartabilunar á Landspítala eða hjá hjartalækni með sérstaka þekkingu á sjúkdómnum.
- Við upphaf meðferðar og á 6 mánaða fresti ber að fylgjast með og taka afstöðu til:
 - Almennra einkenna
 - TnT
 - NT-proBNP
 - Kreatínin
 - eGFR
 - Fylgjast með NYHA flokki og KCCQ kvarða
 - Meta þörf á hjartaómskoðun og 6 mín gönguprófi

Hvenær á að stöðva meðferð?

Þau gögn sem liggja fyrir um gagnsemi meðferðar byggja á einni rannsókn. NNT er lágt miðað við ýmsa aðra meðferð fyrir sjúklinga með hjartabilun en kostnaður mun hærri en fyrir flesta þá meðferð sem sjúklingum með hjartabilun býðst. Vegna þessa er gerð krafa um að gagnsemi meðferðarinnar fyrir hvern sjúkling sé reglulega endurmetin. Niðurstöður þeirrar vísindarannsóknar sem meðferðin byggir á benda til þess að sjúklingum með langt gengna hjartabilun farnist verr á lyfinu. Því skal meðferð með tafamidis (Vyndaqel) hætt við

endurtekna versnun á hjartabilun og þegar sjúklingur er viðvarandi í NYHA flokki III eða IV. Einnig skal stöðva meðferð ef sjúklingur greinist með annan alvarlegan kvilla sem takmarkar verulega lífslíkur.

Meðferð með tafamidis (Vyndaqel) skal hætt ef vart verður við alvarlegar aukaverkanir sem og við skort á meðferðarhaldni.

Þessar meðferðarleiðbeiningar byggja að einhverju leyti á [leiðbeiningum](#) frá Tandvårds- og lækemedelsförmánsverket í Svíþjóð, ágúst 2021.

Almennt um mýlildi (e. amyloidosis) í hjarta, greiningu og meðferð

Inngangur

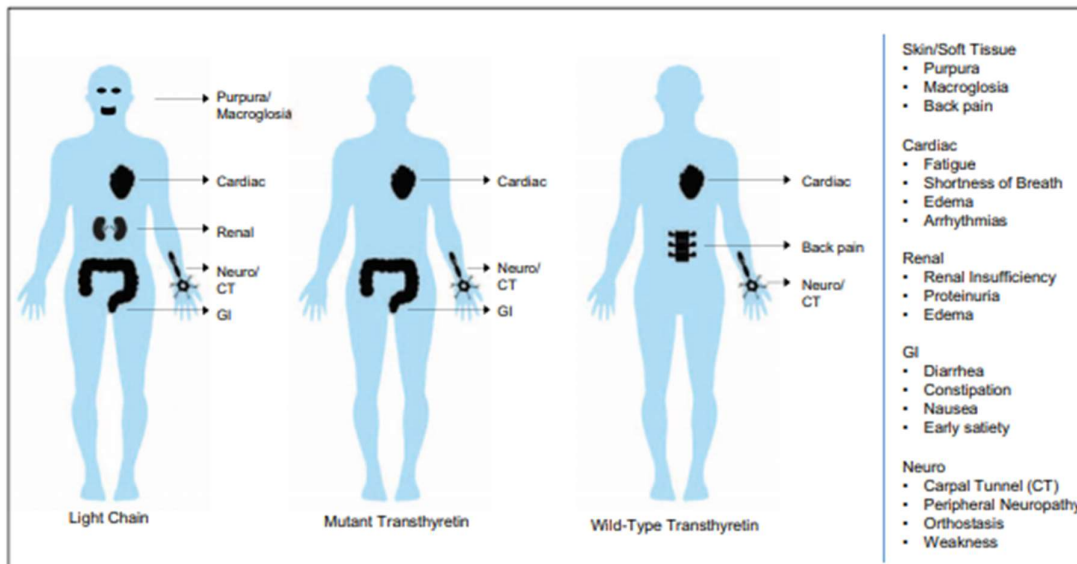
Mýlildi er langvinnur sjúkdómur sem orsakast af upphleðslu óeðlilegra prótínkeðja sem geta sest fyrir í mörgum vefjum líkamans. Til eru margar gerðir mýlildis en tvær tegundir finnast fyrst og fremst í hjarta. Þær eru AL mýlildi (light-chain) sem kemur til vegna offramleiðslu á léttum keðjum mótefna í frumum beinmergs. Þetta leiðir til að þau kekkjast saman í keðjur sem falla út í vefjunum og er meðferð sjúkdómsins í höndum blóðmeinasérfræðinga. Hin algengasta orsök er útfelling transthyretinprótíns sem framleitt er í lifur og sem vanalega flytur thyroxínhormónið milli staða. Transthyretin er svokallaður tetramer og við mýlildi fellur prótínið í sundur (í monomera) og hleðst upp í mismunandi vefjum, þar á meðal hjarta.

Í þessum leiðbeiningum verður aðallega talað um transthyretinmýlildi í hjarta og aðgreiningu frá AL mýlildi í uppvinnslu og greiningu.

Vaxandi áhugi hefur verið á transthyretinmýlildi síðustu ár. Um er að ræða annars vegar arfgenga ATTRh, sem er fremur óalgeng og kemur fram fyrir á lífsleiðinni, og hins vegar aldursbundna eða “wild-type” ATTRwt sem er mun algengari og kemur fram síðar. Greining ATTR-mýlildis hefur byggst á því að sýna fram á mýlildi við smásjárskoðun á vefjasýnum úr hjarta eða öðrum vefjum. Það getur reynst erfitt að ná sýnum sem óyggjandi staðfesta greiningu mýlildis. Nýlegar rannsóknir hafa sýnt að nota megi ísótópa beinaskann af hjarta til öruggrar greiningar mýlildis í hjarta. Þessi tiltölulega einfalda greiningaraðferð og nýtilkomin meðferð sem getur hindrað framgang sjúkdómsins hefur leitt til aukinnar vitundar um sjúkdóminn. Algengi hjartamýlildis er því sennilega hærra en áður var talið.

Einkenni

Geta verið æði misjöfn og komið frá fleiri líffærakerfum. Það er munur á einkennum eftir uppruna próteinkeðja, sjá mynd 1.



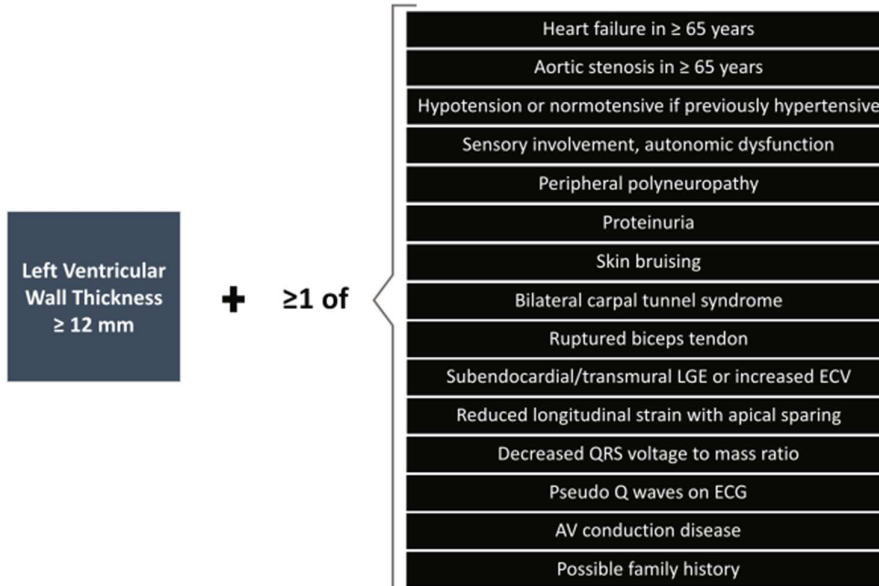
Mynd 1. Einkenni eftir hvaða gerð mýlildis er um að ræða

Greining

Þegar eftirfarandi þættir eru til staðar skal íhuga að hefja greiningarferli (sjá mynd 2).

- Þykkun á vinstri slegli, ≥ 12 mm.
- Trufluð hlébilstarfsemi vinstri slegils án háþrýstings
- Langvarandi væg hækkun á TnT
- Fjöldaungangaheilkenni
- Óþol/réttstöðulágþrýstingur við háþrýstingsmeðferð
- Lág útslög á EKG miðað við aukna veggþykkt (síðkomið og yfirleitt ekki mjög gagnlegt teikn)
- Óútskýrt AV-blokk eða þörf fyrir gangráð
- Stækkun á báðum gáttum en einungis þykkun á vinstri slegli

Samfara sjúkdómi í hjarta er oft líka að finna í sögu heilkenni úlnliðsganga (e. carpal tunnel syndrome), hryggþröng (e. spinal stenosis), sjálfsprottið slit á sin tvíhöfðavöðva upphandleggs (e. Biceps tendon rupture) og vandamál frá ósjálfráða taugakerfinu.



Mynd 2. Einkenni sem geta tengst mýlildis í hjarta og eiga að vekja grun um sjúkdóminn.

Flæðiskema fyrir uppvinnslu vegna gruns um mýlildi í hjarta:

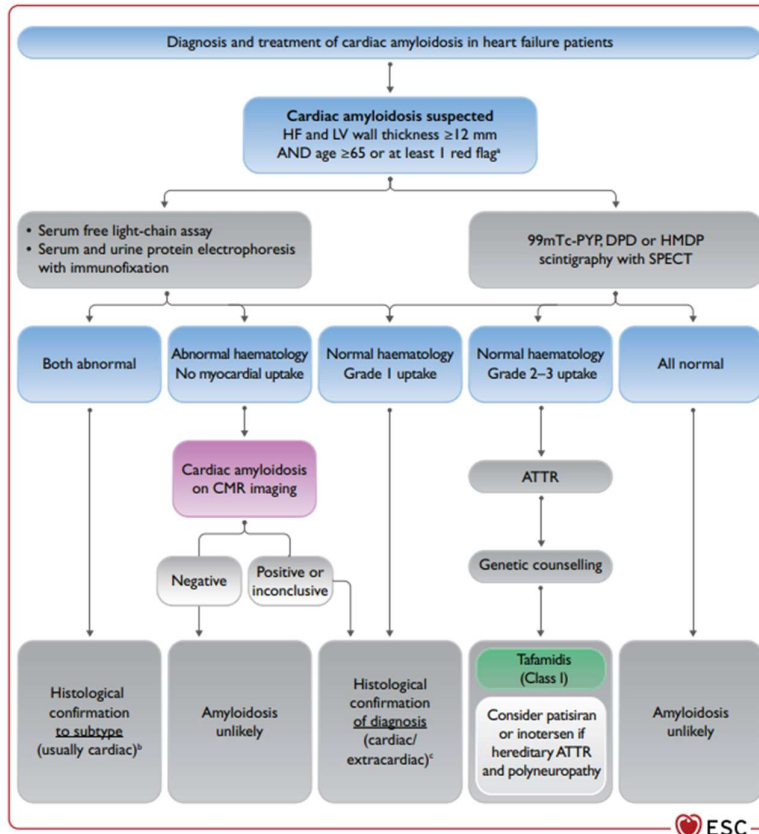


Figure 21 Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis in heart failure patients. Based on.⁹⁷³ ATTR = transthyretin amyloidosis; CMR = cardiac magnetic resonance; DPD = 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid; HF = heart failure; HMDP = hydroxymethylene diphosphonate; LV = left ventricular; SPECT = single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP = technetium-labelled ^{99m}Tc-pyrophosphate. ^aRed flags are listed in Table 35. ^bGenerally requires endomyocardial biopsy for a diagnosis of the cardiac subtype. ^cRequires biopsy that may be cardiac or abdominal.

Mynd 3. Uppvinnsla vegna gruns um mýlildi í hjarta. Tekið úr ESC 2021 Guidelines for treatment of acute and chronic heart failure.

Hjartaómskoðun: Samhverf þykkun á hjartavöðva, ómríkur (sparkling) sleglaskilveggur, stækkun á báðum gáttum, þykknaðar hjartalokur, þykkur hægri slegill, restrictivt fyllimynstur, hækkað E/e hlutfall, aukinn LA volume-index. Ekkert af ofantöldu er sértækt en ætti að vekja grun. Mögulega er heildar langásalag (e. global longitudinal strain) með apical sparing mynstri sértækast.

Beinaskann: Getur sýnt upptöku í hjarta, oftast við TTR-mýlildi en stundum einnig við AL en þá er yfirleitt um minni upptöku að ræða. Mjög næmt en ekki sértækt til að aðgreina AL og TTR-mýlildi. Þess vegna er nauðsynlegt að leita að léttum keðjum með með rafdrætti á blóði með immunofixation til að útiloka AL-mýlildi.

Stigun upptöku á beinaskanni:

- Stig 0: Engin upptaka í hjarta
- Stig 1: Upptaka í hjarta en minna en í beinum
- Stig 2: Jafn mikil upptaka í hjarta og í beinum
- Stig 3: Meiri upptaka í hjarta en í beinum

Segulómun af hjarta: Seinkomin gadolinium upphleðsla, mikið greiningar gildi - nægir ekki eitt sér til greiningar. Jákvætt beinaskann næmara og sértækara.

Léttar keðjur: Kappa/lambda hlutfall þarf að mæla og er annað hvort fyrir ofan eða neðan eðlileg gildi ef um AL-mýlildi er að ræða (leita að “kala” í blóðprufukerfi heilsugáttar). Einnig þarf að gera rafdrátt á þvagi og blóði og biðja um immunofixation í athugasemdarglugga blóðprufubeiðninnar. Hefðbundinn rafdráttur er ekki nægilega næmur. Þess má geta að MGUS er nokkuð algengt í TTR-mýlildi (6x algengara en í almennu þýði) og í einstaka tilfellum er aðeins hægt að aðgreina gerð mýlildis með því að taka vefjasýni og senda í mass spectrometriu (erlendis, þarf að hafa samband við Meinafræðideild LSH) til að sjá hvaða prótín um ræðir.

Vefjasýni: Vefjasýni úr því líffæri sem einkenni koma frá er litað með congo-red. Þetta staðfestir aðeins að um mýlildi sé að ræða. Ef vafi leikur á um aðgreiningu milli AL og TTR-mýlildis þarf að senda sýni í mass spectrometriu sem er gullstandard til aðgreiningar. Nauðsynlegt er að hafa samband við meinafræði áður en sýnið er tekið til að sýnið sé sent með réttum hætti.

Erfðafræðirannsókn: Þegar búið er að staðfesta TTR-mýlildi þarf að greina á milli arfgengs (ATTRh) eða áunnins (ATTRwt) mýlildis. Arfgengt mýlildi er yfirleitt með meiri taugaeinkenni en áunnið og einnig kemur það fram fyrir á lífsleiðinni. Arfgengt mýlildi hefur ekki greinst hérlandis.

Stigun

Tilraunir til að stiga sjúkdóminn eru aðallega gerðar til að geta sagt til um horfur. Stigun NAC (National Amyloidosis Centre) gefur þrjá hópa metið eftir NT-pro BNP og eGFR. Stig I er með meðallifun 6 ár frá greiningu en Stig II og III með 4 ár og 2 ár.

Stig I er NTproBNP<3000 og eGFR>45ml/min. Stig III er NTproBNP>3000 og eGFR<45. Stig II er allt sem fellur á milli I og III. Ekki er komin fram stigun eða aðferð til að meta áhrif meðferðar nýju lyfjanna á framrás sjúkdómsins.

Meðferð

Einkenameðferð

Mjög mikilvægt er að greina þessa einstaklinga þar sem hefðbundin hjartabilunarlyf hafa ekki áhrif á lifun eða sjúkrahúsinnlagnir og valda oft verri einkennum og líðan hjá sjúklingum. Þar sem aðallega er um að ræða einkenni frá hjarta og ósjálfráða taugakerfinu er einkenameðferð miðuð að þeim líffærakerfum:

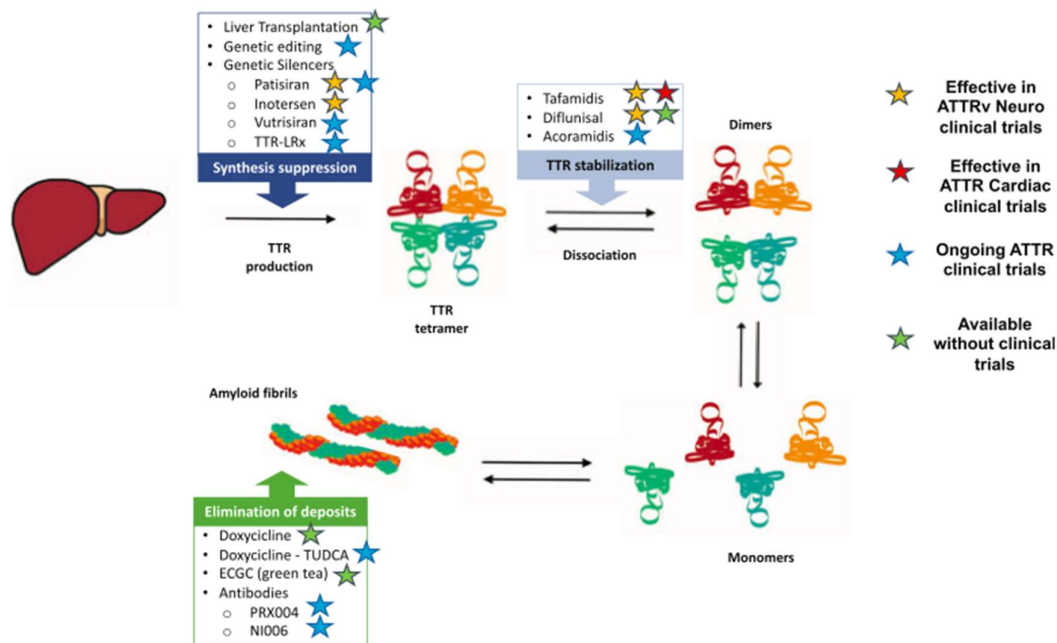
- Hjartabilun – þvagræsilyf
- Fjöлтаugakvilli– pregabalin, gabapentin
- Réttstöðulágþrýstingur – midodrine
- Ógleði – ondansetron, primperan, prochlorperazine
- Gáttatif – amiodarone, forðast skal notkun digoxins v/hættu á upphleðslu lyfsins. Betablokkar og calciumblokkar geta ýtt undir leiðslutruflanir sem eru algengar í mýlildi
- Gangráður við hægslátt og leiðslutruflanir
- Segavarnandi lyf skal gefa ef gáttatif greinist. Ekki skal nota CHA2DS2-VASc áhættumat

Sjúkdómshemjandi meðferð

Ný lyf hafa áhrif á framgang TTR-mýlildis. Þessi lyf eru: tafamidis (Vyndaqel) og patisiran (Onpattro) sem hafa þegar fengið markaðsleyfi í Evrópusambandinu, Bandaríkjunum og Kanada. Inotersen bíður samþykkis.

Lyfin eru óhemju dýr. Fara þarf vandlega yfir ábendingar og þá þætti sem mögulega geta réttlætt lyfjameðferð. Einungis læknir með sérþekkingu á sviði hjartabilunar og þekkingu á sjúkdómnum ætti að hefja meðferð. Enn er ekki komin aðferð til að meta með góðum hætti hvort lyfin stöðvi framgang sjúkdómsins nema með klínísku mati.

Mest áhrif af meðferð er líklega að fá þegar sjúkdómur greinist snemma, áður en einkenni eru orðin of mikil, því samkvæmt rannsóknum draga lyfin ekki úr þeim útfellingum í hjarta sem þegar hafa myndast, heldur koma í veg fyrir frekari útfellingar og hægja þannig á sjúkdómsgangi.



Mynd 3. Myndun og ferðalag meinagna frá lifur til hjarta og verkunarstaður nýrra lyfja.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanevndar Landspítala á eyðublaði í Heilsugátt. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, aðrir sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Þar skal koma fram á hverju greiningin byggir, hvort frábendinga við meðferð séu til staðar, hugsanlegur ávinningur. Einnig skal koma fram að sjúklingurinn hafi verið tekinn fyrir á samráðsfundi hjartabilunarteymis, sem mæli með meðferðinni. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til eins árs. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Arnar Þór Rafnsson, hjartalæknir, hjartadeild Landspítala.

Yfirfarið: Þórdís Jóna Hrafnkelsdóttir, hjartalæknir á hjartadeild Landspítala og Gunnar Þór Gunnarsson, hjartalæknir á lyflækningadeild Sjúkrahússins á Akureyri.

Leiðbeiningarnar voru samdar í nóvember 2021 og verða endurskoðaðar eigi síðar en 1. desember 2023 en fyrir ef ástæða þykir til.

Heimildir

Tandvárd- og lækmedelsförmánsverket í Svíþjóð - ágúst 2021.

<https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-09-01-vyndagel-61-mg-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

ESC 2021 Guidelines for treatment of acute and chronic heart failure. Theresa A McDonagh et al. European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

Garcia-Pavia P et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512-526.

Maurer Ms, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.

Damyt, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277-285