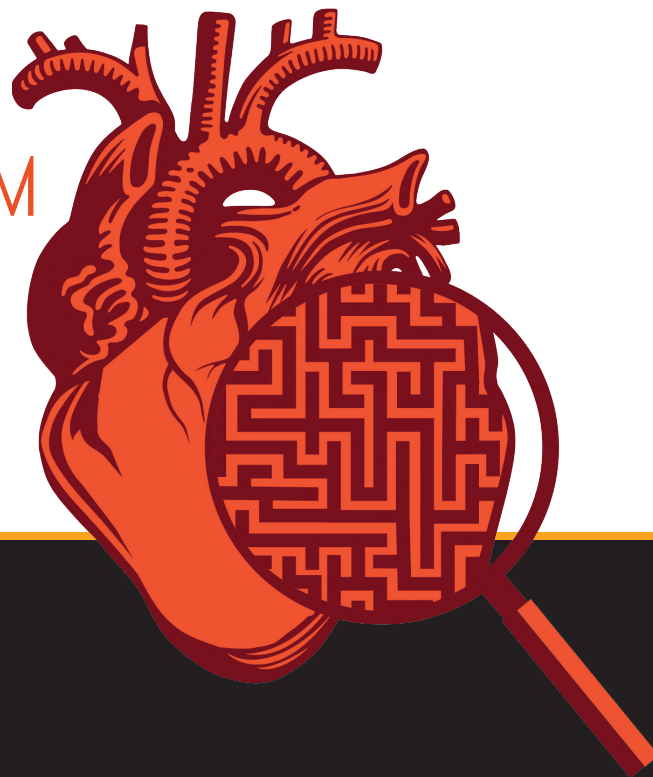


# EN LIVSTRUENDE SYKDOM SOM KAN VÆRE LETT Å OVERSE



## ATTR-CM: Sykdommen

- ATTR-CM er en sjelden, livstruende og underdiagnostisert sykdom<sup>1-7</sup>



## Symptomer og tegn på ATTR-CM

- Sykdommen blir ofte diagnostisert sent eller ikke i det hele tatt<sup>2,5,7</sup>



## Nukleær scintigrafi som diagnoseverktøy for ATTR-CM

- Diagnoseverktøy for å avdekke ATTR-CM kan være nukleær scintigrafi (f.eks. <sup>99m</sup>Tc-DPD-bildedagnostikk), hjertebiopsi og gentesting

Innenfor dette området har Pfizer legemiddelet ▼Vyndaqel (tafamidis) 61 mg som er indisert til behandling av villtype eller arvelig transtyretin amyloid kardiomyopati (ATTR-CM). Anbefalt dosering er 1 kapsel 1 gang daglig. Forsiktighet anbefales ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Kan gi interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner med BCRP-substrater. Bivirkninger: Flatulens og økte leverfunksjonsverdier ble sett, men årsakssammenheng er ikke fastslått. Pakninger og priser:

Myke kapsler, 30 stk. (blister) 195 05840\*. Reseptgruppe: C.

\* Vyndaqel er p.t. ikke tatt i bruk i Norge. Beslutning fra Beslutningsforum avventes.

Før forskrivning, konsulter preparatomtalen på [www.legemiddelsok.no](http://www.legemiddelsok.no)

ATTR-CM

SUSPECT & DETECT

UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

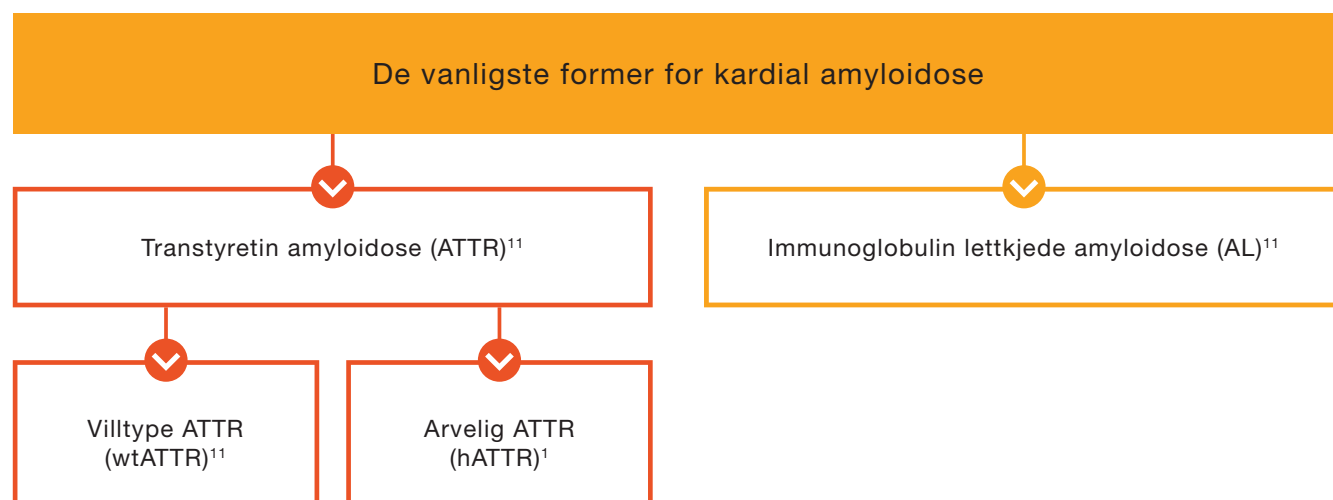
 Pfizer  
Rare Disease

# HVA ER TRANSTYRETIN AMYLOID KARDIOMYOPATI (ATTR-CM)

Amyloidose beskriver flere tilstander der amyloidfibriller avleires ekstracellulært i forskjellige organer. Dette fører til progredierende organsvikt.<sup>1,9</sup>

Amyloidfibrillene dannes ved opphoping av feilfoldede proteiner, og de vanligste amyloid fibrilleproteinene som fører til kardial amyloidose<sup>1</sup> er immunoglobulin lettjede amyloid fibrilleprotein (AL) og transtyretin amyloid fibrilleprotein (ATTR).<sup>2,9,11</sup>

ATTR-CM rammer oftest eldre pasienter ved at feilfoldede transtyretinproteiner avleires i hjertet. Sykdommen er livstruende og underdiagnostisert.<sup>1-7</sup>



Det er viktig å skille mellom ATTR og AL, da de forskjellige amyloidosene har forskjellig klinisk forløp.<sup>11</sup>

## VILLTYPE VS ARVELIG ATTR-CM

### VILLTYPE ATTR-CM

Villtype ATTR-CM (wtATTR) er idiopatisk<sup>3</sup> og regnes ikke for å være en arvelig sykdom.<sup>1</sup> wtATTR er den vanligste formen for ATTR-CM.<sup>6</sup>

#### KJENNETEGN

- Etnisitet: Hovedsakelig hvit<sup>3,6</sup>
- Rammer oftest menn<sup>3,4,6</sup>
- Symptomer kan opptre fra 60 års alder<sup>12</sup>
- Hjertesvikt<sup>3,4,6</sup>
- Hjerterytmier, spesielt atrieflimmer<sup>2-4,6</sup>
- Bilateral karpaltunnelsyndrom i anamnesen<sup>9,4,13</sup>



#### PROGNOSE

- Median overlevelse: ~3,5 år<sup>3,4,14</sup>

### ARVELIG ATTR-CM

Arvelig ATTR-CM (hATTR) skyldes nedarvede mutasjoner i *TTR* genet<sup>1</sup> og er mer vanlig hos pasienter med afrikansk (*Val122Ile*), irsk (*Thr60Ala*), italiensk (*Ile68Leu*) og dansk (*Leu111Met*) herkomst.<sup>2,12,15,16</sup>

#### KJENNETEGN

- Menn og kvinner<sup>6</sup>
- Symptomer kan opptre fra 50-60 års alder<sup>12,17</sup>
- Hjertesvikt<sup>6</sup>
- Nevrologiske symptomer (perifere og autonome)<sup>6</sup>
- Gastrointestinale symptomer<sup>6</sup>
- Bilateral karpaltunnelsyndrom i anamnesen<sup>6</sup>

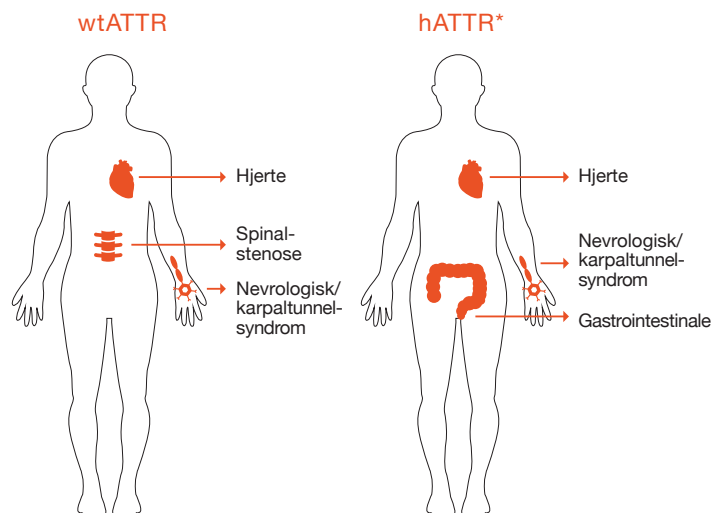


#### PROGNOSE

- Median overlevelse: ~2-3 år<sup>2</sup>

## KLINISK PRESENTASJON AV ATTR-CM HOS PASIENTER MED wtATTR OG hATTR<sup>3,4,6,10,18-21</sup>

Hjerte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Tungpust</li> <li>• Ødem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arytmi</li> <li>• Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon</li> <li>• Aortastenose</li> </ul>
Bløtvev	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spinalstenose</li> <li>• Distal bicepseneruptur</li> </ul>	
Gastro-intestinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diaré</li> <li>• Forstoppelse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kvalme</li> <li>• Tidlig metthetsfølelse</li> </ul>
Nevrologiske	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karpaltunnel-syndrom</li> <li>• Perifer nevropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortostatisk hypotensjon</li> <li>• Muskelsvakhhet</li> </ul>



# DE SKJULTE TEGNENE

## MISTENK TRANSTYRETIN KARDIAL AMYLOIDOSE (ATTR-CM)

ATTR-CM er en sjelden<sup>4</sup> og underdiagnostisert årsak til hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon hos eldre.<sup>5,7</sup>

### FØLGENDE KLINISKE TEGN (SPESIELT OM DE OPPTRER I KOMBINASJON) STYRKER MISTANKEN OM ATTR-CM OG BEHOV FOR VIDERE UTREDNING

**HJERTESVIKT**

med bevart ejeksjonsfraksjon  
hos pasienter over 60 år<sup>5-7</sup>

**INTOLERANSE**

for vanlige hjertesviktmedisiner  
som betablokker, ACE-hemmer  
og ARB<sup>9,22,23</sup>

**DISKREPANS**

mellom QRS spenning og venstre ventrikkel  
veggtykkelse<sup>24-26</sup>

**DIAGNOSTISERT**

karpaltunnelsyndrom  
eller spinal stenose i  
anamnesen<sup>3,11,13,20-22,27-29</sup>

**EKKO**

viser økt venstre ventrikkel  
veggtykkelse<sup>6,11,26,30,31</sup>

**NERVESYSTEM**

autonom dysfunksjon med gastrointestinale symptomer eller uforklart  
vekttap<sup>6,11,17,32</sup>

## TEGN SOM KAN ØKE MISTANKEN OM KARDIAL AMYLOIDOSE

### **HJERTESVIKT med bevart ejeksjonsfraksjon hos pasienter over 60 år<sup>5-7</sup>**

- Ved ATTR-CM har pasienten diastolisk dysfunksjon på grunn av avleiring av amyloidfibriller i myokard. Dette gir fortykkede og uelastiske ventrikler og dermed redusert slagvolum. Ejeksjonsfraksjonen faller ikke før i de senere stadier av ATTR-CM.<sup>33-35</sup>
- Tegn fra bildediagnostikk, slik som reduserte longitudinelle kontraksjoner med bevart apikal kontraksjon, kan ytterligere styrke mistanken.<sup>9,33</sup>

### **INTOLERANSE for vanlige hjertesviktmedisiner som betablokker, ACE-hemmer og ARB<sup>9,22,23</sup>**

- Pasienter kan få redusert slagvolum som fører til lavt blodtrykk. Dette fører til intoleranse for blodtrykksenkende medikamenter.<sup>22,23</sup>

### **DISKREPANS mellom QRS spenning på EKG og venstre ventrikkel veggtykkelse sett på EKG<sup>24-26</sup>**

- EKG av ATTR-CM viser ofte uoverenstemmelse mellom QRS-spenning og venstre ventrikkelmasse ratio.<sup>24-26</sup>

### **DIAGNOSTISERT karpaltunnelsyndrom eller spinal stenose<sup>3,11,13,20-22,27-29</sup>**

- Karpaltunnelsyndrom og spinal stenose ses ofte ved ATTR-CM på grunn av amyloidavleiring i disse områdene.<sup>3,11,13,20,22,27-29</sup>
- Karpaltunnelsyndrom ved ATTR-CM opptrer ofte flere år før hjertemanifestasjonene.<sup>4,13,36</sup>

### **EKKO viser økt venstre ventrikkel veggtykkelse<sup>6,11,26,30,31</sup>**

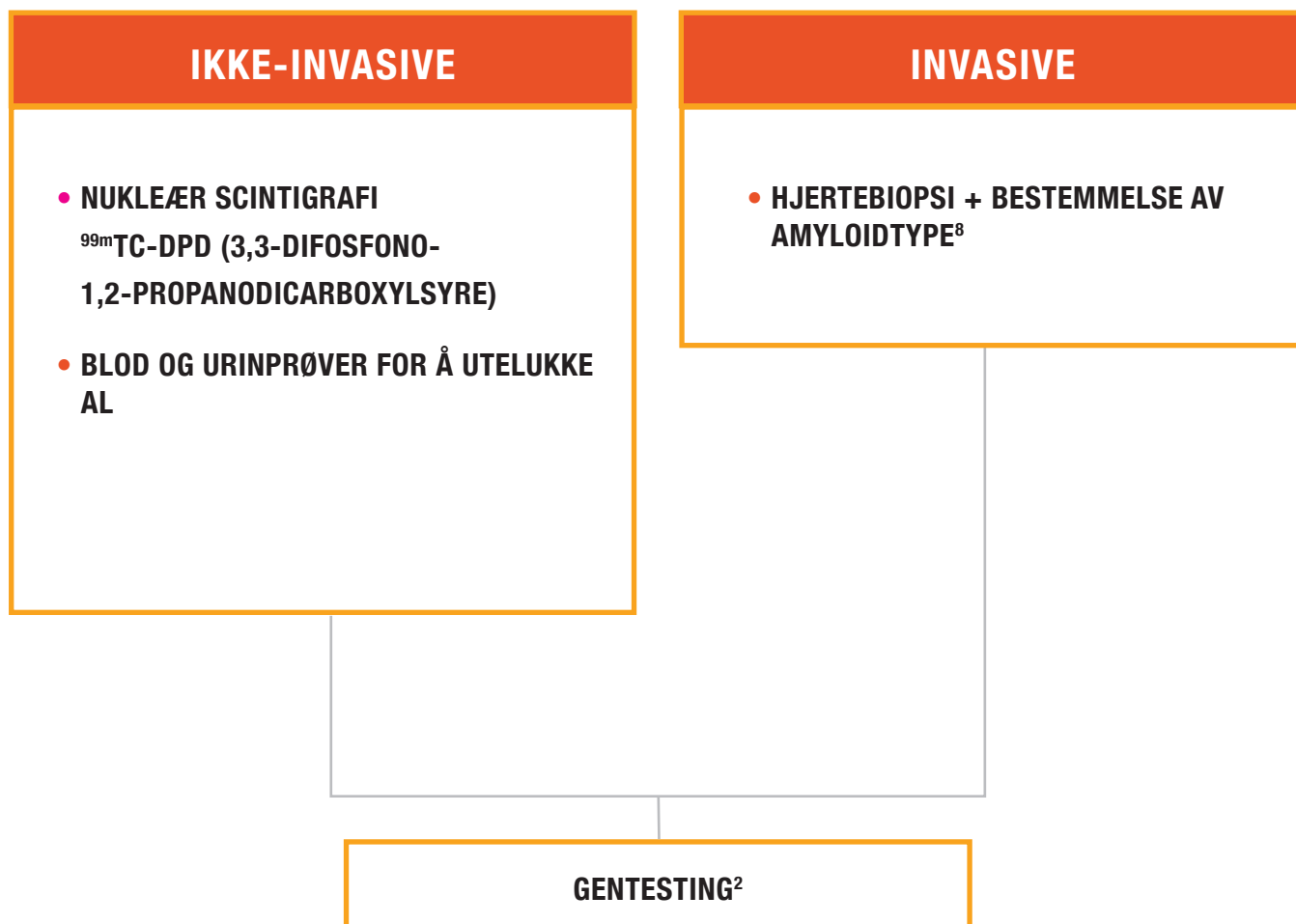
- Økt veggtykkelse uten forklaring (f.eks. hypertensjon) bør øke mistanken for kardial amyloidose.<sup>9,37</sup>
- Ekstracellulær avleiring av amyloid fører til økt venstre ventrikkel veggtykkelse som tenderer å være større i ATTR-CM sammenlignet med AL-kardial amyloidose. Veggtykkelsen ved ATTR-CM har ofte blitt rapportert å være mer enn 15 mm.<sup>11,25,26,31</sup>

### **NERVESYSTEM - autonom dysfunksjon med gastrointestinale symptomer eller uforklart vekttap.<sup>6,11,17,32</sup>**

- Gastrointestinale symptomer som diaré og forstoppelse kan skyldes autonom dysfunksjon.<sup>10</sup>
- Ortostatisk hypotensjon på grunn av autonom dysfunksjon er et symptom som kan opptre ved ATTR-CM.<sup>6,11,32</sup>

# DIAGNOSEVERKTØY

## IKKE-INVASIVE TESTER KAN DIAGNOSTISERE ATTR-CM



**ATTR-CM KAN DIAGNOSTISERES MED NUKLEÆR SCINTIGRAFI I KOMBINASJON MED TESTER FOR Å UTELUKKE LETTKJEDEAMYLOIDOSE<sup>8</sup>**

For å utelukke AL: Undersøk tilstedeværelse av monoklonale proteiner ved immunfiksering av serum og urin samt serum fri lettjedeassay.

## VERKTØY FOR Å DIAGNOSTISERE ATTR-CM



### NUKLEÆR SCINITIGRAFI

- En ikke-invasiv metode med høy sensitivitet og spesifisitet for ATTR-CM<sup>8</sup>
- En tracer <sup>99m</sup>Tc-DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxylsyre) injiseres og bindes til ATTR (både wtATTR og hATTR) i kroppen<sup>8</sup>
- Metoden har vist høy sensitivitet (>99 %) for diagnostisering av ATTR-CM. Spesifisiteten og positiv prediktiv verdi for ATTR-CM ved grad 2 og 3 opptak og påfølgende tester for å utelukke AL-amyloidose var 100 %<sup>8†</sup>

†En multisenter studie gjennomført for å avgjøre den diagnostiske verdien av skjelettscintigrafi hos pasienter med ATTR-CM. 1217 pasienter ble evaluert, 374 gjennomgikk hjertebiopsi og 843 ble diagnostisert med tilstedeværelse og type eller fravær av amyloid basert på ekstrakardial histologi kombinert med ekkokardiografi med eller uten hjerte-MR.



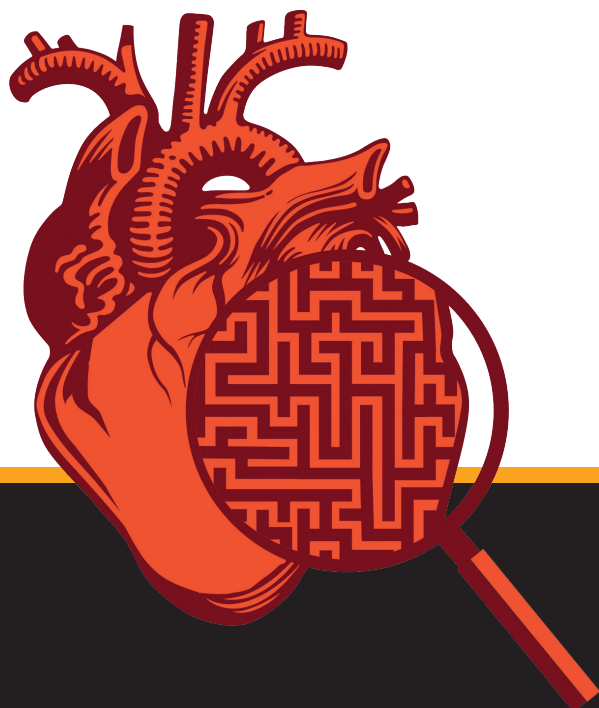
### HJERTEBIOPSI

- Ved kardial amyloidose vil histologien farges positivt med kongorødt. For å unngå falskt positivt resultat er det viktig at man også ser grønn lysbrytning under polarisert lys.<sup>8,9</sup>
- Ytterligere undersøkelser kreves for å bestemme type amyloidose.<sup>8</sup>
- Risiko for komplikasjoner og behov for ekspertise kan føre til forsinkelser i diagnosearbeidet.<sup>8,9</sup>



### GENTESTING

- Brukes for å vurdere om sykdommen er forårsaket av en arvelig mutasjon i *TTR* genet.<sup>2†</sup>
- Sekvensering av *TTR* genet og genetisk veiledning er anbefalt ved arvelig ATTR.<sup>2</sup>



Finn mer informasjon på  
[www.kardialamyloidose.no](http://www.kardialamyloidose.no)  
[www.estimATTR.no](http://www.estimATTR.no)

ATTR-CM

SUSPECT & DETECT

UNCOVER THE CLUES FOR DIAGNOSIS

**Referanser:** 1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. 9. Narotsky DL, Castaño A, Weinsaft JW, Bokhari S, Maurer MS. Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: novel insights from advanced imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1166.e1-1166.e10. 10. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571-579. 11. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212. 12. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-1300. 13. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. 14. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1014-1020. 15. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14 333 African-Americans. *Amyloid*. 2015;22(3):171-174. 16. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. 17. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-131. 18. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J*. 2016;37(47):3525-3531. 19. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962-963. 20. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119(3):223-228. 21. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, et al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):201-207. 22. Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 23. Castaño A, Drach BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):163-178. 24. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13. 25. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-1093. 26. Quarta CC, Solomon D, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-1849. 27. Connors LH, Prokava T, Lim A, et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: Comparison of clinical and laboratory features of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J*. 2009;158(4):607-614. 28. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-2050. 29. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, et al. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1259-1264. 30. Phelan D, Collier P, Thavendirathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-1448. 31. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, et al. Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain echocardiography in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):126-138. 32. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. 33. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. 34. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Ong ML, Maurer M. Myocardial contraction fraction by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504-511. 35. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-679. 36. Papoutsidakis N, Miller EJ, Rodonski A, Jacoby D. Time course of common clinical manifestations in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: delay from symptom onset to diagnosis. *J Card Fail*. 2018;24(2):131-133. 37. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):117-124.



Pfizer AS - Postboks 3 - 1324 Lysaker - Besøksadresse: Drammensveien 288

PP-RDP-NOR-0004

Telefon +47 67 52 61 00 - Telefaks 67 52 61 99 - [www.pfizer.no](http://www.pfizer.no)

Mars 2022