

Transtyretiinivälitteisen sydänamyloidoosin hoito

Sanna Laurila, LT, kardiologian erikoislääkäri, Tyks Sydänkeskus

Olli Suomalainen, kardiologian erikoistuva lääkäri, HUS Sydän-ja keuhkokeskus

Tiivistelmä

Transtyretiinivälitteinen sydänamyloidoosi (ATTR-CM) on etenkin iäkkäiden etenevä sairaus, jonka ennuste on perinteisesti ollut huono. Se on melko harvinainen, mutta pienellä osalla diastolista vajaatoimintaa (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) sairastavista potilaista voi olla diagnosoimaton ATTR-CM. HFpEF diagnostiikka on lisääntynyt sen jälkeen, kun empagliflotsiinilla osoitettiin viimevuonna ensimmäisenä lääkkeenä olevan edullinen vaikutus päätetapahtumiin. Samalla myös ATTR-CM:n hoito on viimeisen vuoden aikana muuttunut, kun transtyretiinin stabiloija tafamidiisi on saanut peruskorvattavuuden Suomessa. Nämä tekijät ovat herättäneet uutta innostusta HFpEF potilaiden diagnostiikkaa kohtaan, ja tietoisuuden lisääntyessä myös ATTR-epäilyjä herää useammin. Tässä katsauksessa käydään läpi sen diagnostiikkaa ja hoitoa.

Johdanto

Amyloidoosi on systeemisairaus, jossa elimistön tuottama proteiini laskostuu virheellisesti ja kerääntyy kudoksiin (1). Sydänamyloidoosissa sydämen iskutilavuus pienenee ja sydänlihaksen venyvyys huononee, ja etenevä restriktiivinen taudinkuva on sille tyypillinen (1). AL-amyloidoosi ja transtyretiiniamyloidoosi (ATTR) ovat yleisimmät sydänamyloidoosityypit. ATTR on yleisimmän villityyppiä (seniili amyloidoosi), kun taas geneettinen muoto on harvinaisempi (1). Toistaiseksi tunnetaan jo noin 130 mutaatiota, jotka voivat aiheuttaa ATTR:n geneettisen muodon (1). Geenitestien käyttö ATTR-potilailla ei ole Suomessa vakiintunutta, mutta sitä kannattaneet harkita etenkin nuoremmilla potilailla, tai jos muillakin sukulaisilla on todettu ATTR:ää.

ATTR on etenevä sairaus, joka aiheuttaa edetessään runsaasti sairastuvuutta ja sairaalahoidoja. Lähteestä riippuen elinajanodotteen mediaani on ATTR-CM:ssä noin neljä vuotta, mutta sydänaffisioaste vaikuttaa ennusteeseen voimakkaasti (2,3). Esimerkiksi eräässä tutkimuksessa potilaat jaettiin ryhmiin rajojen TnT 50 ng/l ja NT-proBNP 3000 pg/ml perusteella (2). Jos molemmat olivat alle rajan, 48 % potilaista oli hengissä viiden vuoden jälkeen, kun taas molempien ollessa yli mainitun rajan, hengissä oli viiden vuoden jälkeen 16 % (2).

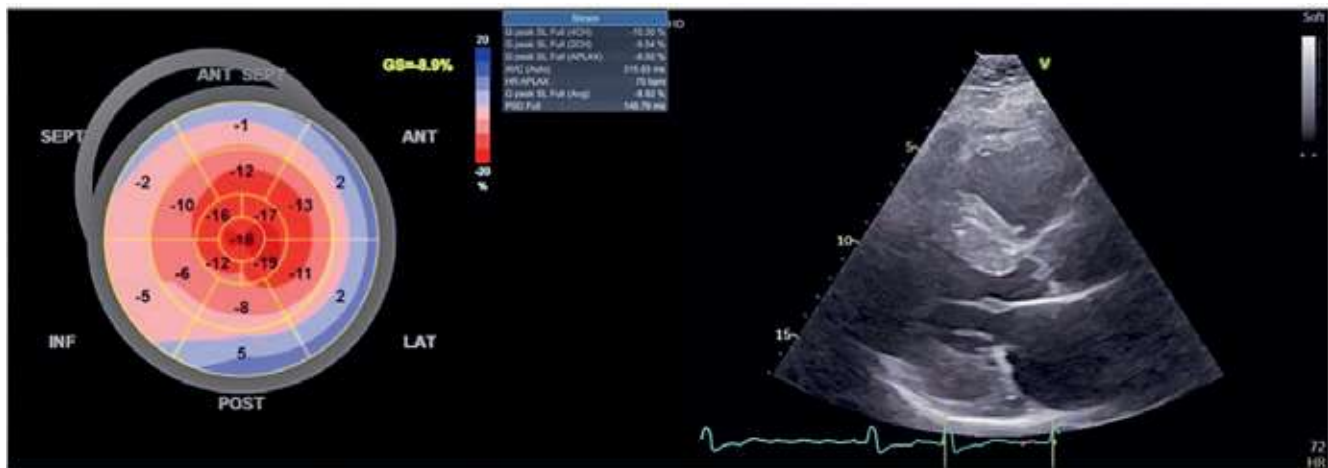
ATTR-CM diagnosoidaan tyypillisesti hieman vanhemmilla ihmisillä, yleensä yli 70-vuotiailla (4). Se on miehillä yleisempi, ja mies-ja naispotilaiden välisen suhteen arvioidaan olevan noin 25:1-50:1 (4). ATTR on ajateltua yleisempi HFpEF-poti-

lailla: eräässä tutkimuksessa ATTR oli tiedossa 1,3 %:lla HFpEF ryhmästä ja seulonnan perusteella se lopulta todettiin 6,3 %:lla (5). Mitä ilmeisimmin se on myös yleinen hyvin iäkkäillä, sillä suomalaisessa obduktioaineistossa, jossa tutkittiin yli 85-vuotiaita, sydämessä todettiin transtyretiinia 25 %:lla (6). Aorttaläppään voi kertyä transtyretiinia, ja ATTR onkin yleinen myös aorttastenoosipotilailla. Tutkimusten perusteella TAVI-toimenpiteeseen tulevista aorttastenoosipotilaista noin 12 %:lla oli ATTR (7). ATTR:ää sairastavilla oli huomattavasti huonompi ennuste verrokkeihin nähden AVR-toimenpiteen jälkeen (8), kun taas TAVI-toimenpiteissä kuolleisuudessa ei todettu eroa (9,10). ATTR:ää sairastavilla oli kuitenkin enemmän sairaalahoitoja verokkiryhmään nähden TAVI-toimenpiteen jälkeen (10). TAVI:n vaikutuksesta pitkäaikaisennusteeseen ATTR-CM potilailla ei toistaiseksi ole näyttöä, mutta toimenpiteen mahdollisuus tulisi huomioida hoitopäätöksissä, etenkin ATTR hoitojen kehittyessä (1,11,12).

ATTR:n hoito voidaan jakaa seurannaisvaikutusten ja komplikaatioiden hoitoon ja toisaalta spesifiseen, ennustetta parantavaan ja/tai oireita lievittävään hoitoon. Seurannaisvaikutusten hoito käsittää yleisesti sydämen vajaatoiminnan, johtumishäiriöiden, arytmioiden, tromboembolioiden sekä mahdollisen aorttastenoosin hoidon ja huomioimisen. ATTR:n spesifinen hoito on ollut mahdollista vasta joitakin vuosia sitten, tafamidiisin markkinoille tulon myötä. Se on ensimmäinen ja toistaiseksi ainoa ATTR:ään käytössä oleva lääke, jolla on ennusteellista vaikutusta (13).

Oireet ja diagnostiikka

Sydänamyloidoosin oireisto liittyy sydämen vajaatoimintaan ja toisaalta mm. hermoston ja pehmytkudosten amyloidi-affisioihin (1). Vaikka tässä katsauksessa keskitytään ATTR:ään, on hyvä tiedostaa, että oireet ovat pitkälti samanlaisia kaikissa amyloidooseissa. Tyypillisiä sydänoireita ovat hengenahdistus, turvotukset, suorituskyvyn lasku, sekä hypotensio tai normotensio aiemmin hypertensiivisellä potilaalla (1). EKG:ssä ns. pseudoinfarktilöydökset, matalat amplitudit tai AV-johtumishäiriöt ovat yleisiä (11). Eteisvärinä on yleinen ja sitä on todettu noin kahdella kolmasosalla ATTR-potilaista (14). Verikokeissa pro-BNP ja troponiinit voivat olla suhteettoman korkeat (1). Ekstrakardiaalisia löydöksiä ovat tyypillisesti molemminpuolinen rannekanavaoireyhtymä sekä spinaalistenooosi, johtuen amyloidin paksuntamista ligamenteista (1). Myös biceps-jänteen ruptuura ja kuulon huonontuminen ovat tyypillisiä oireita (1). Neuropatia voi olla autonomista, sentraalista tai perifeeristä (1).



KUVA 1. ATTR-CM:ää sairastavan potilaan ultraäänilöydöksiä. "Apical sparing" tai "cherry on top" löydös strain mittauksessa. Vasemman kammion seinämät (etenkin septum) ovat paksut.

Sydämen ultraäänitutkimuksessa todetaan tyypillisimmin paksu, kirkaskaikuinen septum (11). Diastolinen vajaatoimintalöydös on yleisempi kuin systolinen vajaatoiminta, mutta edenneessä sairaudessa myös vasemman kammion systolinen funktio voi olla alentunut (11). Eteisvet ovat usein kookkaat ja oikean kammion vapaa seinämä voi olla paksu (11). Strain mittauksessa

niin sanottu "cherry on top" tai "apical sparing" löydös on myös tyypillinen sydänamyloidosisissa (kuva 1) (11). Monet ultraäänilöydökset ovat kuitenkin epäspesifisiä, joten diagnoosi koostuu useasta tekijästä (11). ESC:llä on diagnostinen algoritmisuositus sydänamyloidosisiin liittyen (taulukko 1) (11).

TAULUKKO 1. ESC:n suosituksen mukaisesti sydänamyloidosisiepäily täyttyy, kun vasemman kammion paksuus on ≥ 12 mm ja yksi tai useampi oikealla olevista tekijöistä täyttyy (11).

	Sydämen vajaatoiminta ≥ 65 v
	Aorttastenoosi ≥ 65 v
	Hypotensio tai normotensio, jos aiemmin hypertensiivinen
	Tuntohäiriöt, autonominen dysfunktio
	Perifeerinen polyneuropatia
Vasemman kammion paksuus ≥ 12 mm + ≥ 1 seuraavista:	Proteinuria
	Mustelmataipumus
	Molemminpuoleinen rannekanavaoireyhtymä
	Biceps-jänteen repeäminen
	Subendokardiaalinen/transmuraalinen myöhäinen gadoliniumin tehostuminen (LGE) tai lisääntynyt solunulkoinen tilavuus (ECV)
	Alentunut pitkittäis strain ja apical sparing
	Vähentynyt QRS voltti-massasuhte
	Pseudo Q -aallot EKG:ssä
	AV-johtumishäiriö
	Mahdollinen sukuanamneesi



Sydänamyloidoosin diagnoosi

Kajoava diagnostiikka (kaikki tyypit)

Sydänlihasbiopsiassa
amyloidilöydös

Ekstrakardiaalisessa biopsiassa
amyloidilöydös

+

Sydämen ultraääni- tai
magneettitutkimuksessa
amyloidoosin kriteerit
täyttävä löydös

Kajoamaton diagnostiikka (vain ATTR)

Sydämen gammakuvauksessa
gradus 2 tai 3 löydös

+

Seerumin kevytketjut sekä
seerumin ja virtsan
immunofiksaatio negatiiviset

+

Sydämen ultraääni- tai
magneettitutkimuksessa
amyloidoosin kriteerit
täyttävä löydös

KUVA 2. Sydänamyloidoosin diagnostiikkakaavio (11).

Mikäli epäillään ATTR:ää, tulisi ensin pyrkiä varmistumaan amyloidoosin tyypistä. Erityisen tärkeää on poissulkea AL-amyloidoosi, koska se on nopeasti etenevä maligni plasmolusairaus (15). Hematologiset hoidot ovat kehittyneet viime vuosina, mikä on muuttanut ennustetta paremmaksi (15). Pitkälle edennyt sydänamyloidoosi voi kuitenkin olla este hoidoille, joten diagnoosi ei saa viivästyä (15). AL-amyloidoosi suljetaan pois seerumin vapailla kevytketjututkimuksilla sekä virtsan ja seerumin proteiinielektroforeesi tutkimuksilla (11).

ATTR-sydänamyloidoosin diagnoosi edellyttää amyloidisäikeiden osoitusta sydänlihaksesta (11) (kuva 2). Tämä on ennen edellyttänyt positiivista sydänlihasbiopsiaa tai ekstrakardiaalista amyloidipositiivista biopsiaa sekä amyloidoosiin viittaavia löydöksiä TTE:ssä tai sydämen MRI tutkimuksessa (11). ATTR voidaan kuitenkin diagnosoida myös kajoamattomasti: sydämen gammakuvauksella (planaari AP-kuva, SPECT, SPECT CT) jossa todetaan perugini gradus 2–3 löydös (11). Sydämen gammakuvauksessa on kuitenkin huomattava mahdolliset erotusdiagnostiset tilat, mm. hiljattain sairastettu sydäninfarkti (alle 4 vk), kylkiluumurtumat, sekä etenkin immunofiksaation/vapaiden kevytketjujen ollessa hieman poikkeavat, AL-amyloidoosin mahdollisuus.

Transtyretiinin selektiiviset stabiloijat

Tafamidiisi on transtyretiinin selektiivinen stabiloija, ja se kiinnittyy transtyretiini-tetrameerin tyroksiinin sitoutumiskohtiin (13). Tällä tavoin se vakauttaa tetrameerin ja estää/hidastaa sen hajoamista monomeereiksi ja edelleen amyloidisäikeiksi (13). Sen on osoitettu parantavan ennustetta – kokonaiskuolleisuuden suhteellinen riski oli tafamidiisilla matalampi lumelääkkeeseen verrattuna 30 kk hoidolla (HR 0,7, 95% CI, 0,51-0,96) – sekä vähentävän sairaalahoitojaksoja ja hidastavan kuuden minuutin kävelytestin tulosten huononemista (13). Oireissa alkoi ilmetä eroa ryhmien välillä nopeasti aloituksen jälkeen, kun taas kuolleisuusero alkoi tulla vasta noin 1,5 vuoden hoidon

jälkeen (13). Tutkimuksessa ei ole todettu merkittäviä haittavaikutuksia tai käyttöä rajoittavia turvallisuustekijöitä verrattuna lumelääkkeeseen (13). Hoito on tehokkaampaa mikäli se aloitetaan ajoissa ja oireiden ollessa vielä lievät (13). Tafamidiisia käytetään myös ATTR:n aiheuttaman neuropatian hoitoon, mutta pienemmällä annoksella (13).

Tafamidiisi on uudehko lääke, ja yhden hoitokuukauden hinta on useita tuhansia euroja. Sen aloittaminen tapahtuu toistaiseksi yliopistosairaaloissa asiaan perehtyneissä yksiköissä. Amerikkalaisen kustannustehokkuustutkimuksen mukaan tafamidiisi on ilmeisen tehokas saavutettujen laatupainotteisten elinvuosien näkökulmasta (1,29, 95% CI 0,47-1,75) (16). Sen listahinnan tulisi kuitenkin laskea 92,6%, jotta se olisi kustannustehokas yleisesti käytetyllä hintarajalla 100 000 \$/1 laatu-painotteinen elinvuosi (16). Kun ottaa myös huomioon, että NNT oli 2,5 vuoden hoidolla 7,5, vaatii yhden kuoleman estäminen taloudellisesti erittäin merkittävän panoksen (13).

HILA on luokitellut ATTR-sydänamyloidoosin harvinais-sairaudeksi ja myöntänyt tafamidiisille peruskorvattavuuden tietyin kriteerein. Kela edellyttää, että sydänaffisio on osoitettu (myös kuvan 2 kajoamaton diagnostiikka hyväksytään), että potilaan oireisto on NYHA-luokkaa 1–2, ja että todistus tehdään yliopistollisen sairaalan poliklinikalla. Myös potilaan kokonais-tilanteen, odotettavissa olevan elinajan ja muiden perussairauksien tulisi olla sellaiset, että potilas hyötyy lääkityksestä. Näin ollen tafamidiisi ei sovellu kaikille ATTR-potilaille. Kela myöntää peruskorvauksen tafamidiisille edellä mainittujen seikkojen toteutuessa kahdeksi vuodeksi, jonka jälkeen voidaan tehdä jatkohakemus, mikäli oireisto on luokkaa NYHA 1–3.

Vajaatoiminnan hoito

Vajaatoimintalääkkeiden tehosta ei sydänamyloidoosin kohdalla ole juurikaan tutkimustietoa, vaan ohjeet perustuvat asiantuntijalausuntoihin (1). ACE-estäjät ja ATR-salpaajat aiheuttavat usein vaikeita oireita, kuten verenpaineen laskua, mikä

johtunee autonomisesta dysfunktiosta (1). Näitä voi kuitenkin harkita alkuvaiheen hoidossa, varsinkin jos mukana on systolista vajaatoimintaa (1). SGLT2:sta on näyttöä HFpEF:n hoidossa etenkin vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojen vähentämisessä, mutta tarkempaa tietoa juuri ATTR-CM:n suhteen ei ole (17). On huomionarvoista, että Emperor-preservedissa hyöty oli heikompi > 60 % EF ryhmässä (17). Tämä voi johtua joko siitä, että kyseessä olivat joko lievemmat sairausmuodot tai restriktiiviset tyypit, joihin amyloidoosikin kuuluu.

Restriktiivisessä taudinkuvassa potilaat tarvitsevat korkeampaa täyttöpainetta minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi, mutta ovat samalla herkkiä kongestiolle (1). Furosemidi muodostaa kongestion hoidon kulmakiven (1). Spironolaktonin kombinoiminen voi olla hyödyllistä diureesin tehostamisessa ja myös sen kaliumia säästävän vaikutuksen vuoksi (1). TOPCAT-tutkimuksen alaryhmäanalyyysissä, jossa oli tiedossa sydämen ultraääniparametrit, todettiin HFpEF potilaiden päätapahtumissa ero spironolaktonin hyväksi (18). Tämä ero oli nähtävissä myös ryhmässä, jossa ultraäänessä oli amyloidoosiin sopivia piirteitä (septum ≥ 12 mm ja $S' \leq 6$ cm/s) (18). Alkuperäisessä TOPCATissa ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ryhmien välillä, joten alaryhmäanalyyseistä tuskin voi tehdä pitkälle meneviä johtopäätöksiä (19). Tiatsididiureetit ovat hyödyllisiä diureesin tehostamisessa (1). Tarvittaessa otettavaa metolatsoniannosta ja potilashoajausta kannattaneekin hyödyntää nykyistä enemmän.

Rytmihäiriöiden hoito

Eteisvärinä on hyvin yleinen sydänamyloidoosipotilailla, ja mikäli se todetaan, suositellaan kaikille antikoagulaatiota riippumatta CHADS-VASC-pisteistä (1). Eräässä melko pienessä tutkimuksessa tehtiin sydämen ruokatorviultraääni ATTR-CM-potilaille ja verrokeille ennen elekttiivistä rytminsiirtoa ja todettiin, että sydänamyloidoosipotilailla oli enemmän korvaketrombeja asianmukaisesta antikoagulaatiostakin huolimatta (20).

Eteisvärinä yleensä hankaloittaa ATTR-potilaiden rasitusoireita merkittävästi (1). Rytmihallintaa kannattaa siinä tapauksessa suosia, mutta se muuttuu tyypillisesti haastavaksi taudin edetessä. Usein takykardia ei ole pidemmälle edenneessä amyloidoosissa ongelma, vaan potilaat ovat bradykardisia (1). Johtumishäiriöt ovat ATTR:ssä yleisiä, ja stabiilissa taudissa bradykardiatahdistimia tulisi implantoida samoilla indikaatioilla kuin muillakin potilailla (1).

Eteisvärinän sykkeenhallintaan beetasalpaaja on paras vaihtoehto, vaikka sekin on usein huonosti siedetty (1). Digoksiini ei periaatteessa tule käyttää, koska se kertyy amyloidifibrilleihin ja sen kudospitoisuus on siksi suurempi kuin seerumpitoisuus (21). Hyvin varhaisessa vaiheessa sitä voi kuitenkin harkita (1). Kalkkisalpaajat voivat voimistaa oireita voimakkaasti, koska niillä on negatiivinen vaikutus inotropiaan, ne laskevat verenpainetta ja ne kerääntyvät myös amyloidiplakkeihin (1). Amiodaronilla puolestaan on samanlainen hyöty/haitta profiili niin ATTR-CM, kuin muillakin potilailla (1). Sen pitkäaikaiskäytön ongelmana on tunnetusti laajat ja potentiaalisesti vaikeat tyyppihaitat. Tiukasta vitaali-indikaatiosta kannattaneekin kuitenkin ATTR:ssä tapauskohtaisesti joustaa, koska amyloidoosi on parantumaton, etenevä sairaus ja amiodaronilla voidaan saavuttaa joidenkin potilaiden kohdalla merkittäviä etuja elämänlaadun kannalta.

Potilaiden seuranta

Hoidon kannalta olennaisinta on arvioida, kuinka pitkälle edennyt tilanne on kyseessä. Alkuvaiheen luokan NYHA 1–2 taudissa elinajanodote voi olla vuosia, mutta se huononee jyrkästi, kun NYHA-luokka nousee 3:een ja 4:ään (1). Mikäli tafamidiisihoito aloitetaan, seurannalla on tärkeä rooli, vaikka seuranta-tiheydestä ei ole konsensusta. Seurannassa huomioidaan, että tafamidiisihoito on korvattava, kunnes oireisto etenee NYHA 4 -vaiheeseen. Tässä vaiheessa suositetaan palliatiivista hoitoa. Selvin merkki pitkälle edenneestä taudista ja huonosta ennusteesta ovat toistuvat sairaalahoidot ja niin vaikeat oireet, että potilas tarvitsee apua jokapäiväisessä elämässä. Potilaiden kanssa keskustellessa onkin tärkeä tuoda esiin taudin etenevä luonne jo hoidon alkuvaiheessa, jotta potilas ja omaiset osaavat varautua oireenmukaiseen hoitoon siirtymiseen siinä vaiheessa, kun se on ajankohtaista. ■

Viitteet

1. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, ym. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *Cardio Oncol.* 2021;3:488–505.
2. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, ym. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *JACC.* 2016;68:1014–1020.
3. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, ym. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur. Heart J.* 2018;39:2799–2806.
4. Ruberg FL, Berk JL. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J.* 2012;164.
5. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, ym. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1267–1274.
6. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, ym. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med.* 2008;40:232–239.
7. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, ym. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:128.
8. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, ym. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
9. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, ym. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2020;41:2759–2767.
10. Shimoni S, Zikri M, Haberman D, ym. Transthyretin cardiac amyloidosis in patients after TAVR: clinical and echocardiographic findings and long term survival. *ESC Heart Fail.* 2021;8:4549–4561.
11. Garcia-Pavia, P, Rapezzi C, Adler Y, ym. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2021;42:554–1568.



12. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, ym. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2638–2651.
13. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapananeni B, ym. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007–1016.
14. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. JACC Clin Electrophysiol. 2020;6:1118–1127.
15. Witteles RM, Liedtke M. AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management. JACC Cardio Oncol. 2019;1:117–130.
16. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, ym. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circulation. 2020;141:1214–1224.
17. Anker SD, Butler J, Filippatos G, ym. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451–1461.
18. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, ym. Spironolactone in Patients With an Echocardiographic HFpEF Phenotype Suggestive of Cardiac Amyloidosis: Results From TOPCAT. JACC Heart Fail. 2021;9:795–802.
19. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, ym. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731. PMID: 24716680.
20. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, ym. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. JACC. 2019;73:589–597.
21. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation. 1981;63:1285–1288.

Sidonnaisuudet

- Sanna Laurila: luentopalkkio (Suomen Kardiologinen Seura), tukea työnantajan määräämiin ammatillisiin koulutuksiin (Amgen, Pfizer), luottamustoimi (Suomen Kardiologisen Seuran -Nuoret Kardiologit -jaos, EACVI HIT Ambassador), apurahat (Suomen lääketieteen säätiö, Tyks-Säätiö).
- Olli Suomalainen: ei sidonnaisuuksia

03/2022 Jardiance, empagliflotsiini 10 mg tai 25 mg, kalvopäällysteinen tabletti. Käyttöaihe: Tyypin 2 diabeteksen hoitoon liikunnan ja ruokavaliohoidon ohella aikuispotilaille, joilla sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa. Monoterapiana, kun metformiinia ei sietokyvyyttömyyden takia pidetä sopivana vaihtoehtona tai muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden lisänä. Oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille. **Kliininen teho:** Tyypin 2 diabetes: Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairauksien ja -kuolemien vähentäminen ovat olennainen osa tyypin 2 diabeteksen hoitoa. Empagliflotsiinin on todettu parantavan sokeritasapainoa sekä pienentävän sydän- ja verisuonikuoleman riskiä potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairaus. Sydämen vajaatoiminta: Empagliflotsiinin on todettu pienentävän sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman ja/tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiä ja hidastavan eGFR-arvon laskua. **Annostus ja antotapa:** Tyypin 2 diabetes: Suositeltu aloitusannos on 10 mg / vrk sekä monoterapiana että yhdistelmähoitossa. Annos voidaan nostaa 25 mg:aan/vrk potilaille, jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa ja joiden eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m². Enimmäisannos on 25 mg/vrk. Sydämen vajaatoiminta (tyypin 2 diabeteksen kanssa tai ilman): Suositeltu annos empagliflotsiinia on 10 mg kerran vuorokaudessa (eGFR vähintään 20 ml/min/1,73 m² tai CrCl on vähintään 20 ml/min). Ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon. Kun empagliflotsiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan harkita sulfonyyliurean tai insuliinin annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset:** Ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta tai ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon. **Ketoasidoosi:** Harvinaisia, toisinaan henkeä uhanneita tai kuolemaan johtaneita ketoasidoositapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Potilaan ketoasidoosille altistavat aiemmat sairaudet pitää ottaa huomioon ennen kuin hoito aloitetaan. Jos ketoasidoosin oireita ilmenee, pitää empagliflotsiinihoito lopettaa. Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Hoito Jardiance-valmisteella voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa. **Munuaisten vajaatoiminta:** Tyypin 2 diabetespotilaille empagliflotsiinia ei suositella, jos eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m² tai CrCl alle 30 ml/min. Sydämen vajaatoimintapotilaille (tyypin 2 diabeteksen kanssa tai ilman) empagliflotsiinia ei suositella, jos eGFR on < 20 ml/min/1,73 m². Munuaisten toimintaa suositellaan seurattavaksi ennen hoidon aloittamista, vuosittain sekä ennen samanaikaisesti käytettävän, munuaisten toimintaan haitallisesti vaikuttavan, lääkkeen aloitusta. Ei saa antaa dialyysihoidon saavalle tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavalle potilaalle. **Nestehukan riski** on lisääntynyt 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla sekä potilailla, joilla on sairaus, joka voi johtaa nesteeseen menetyskseen. Näille ryhmille suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla empagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi muodostaa riskin. Hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla on **komplisoituneita virtsatieinfektioita**. SGLT2:n estäjien käyttäjillä on ilmoitettu **vällilihan nekrotoivan faskiitin (Fournier'n gangreenin)** tapauksista. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa. Jardiance-valmisteen käyttö on keskeytettävä. Nekrotoisoiva faskiitti voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaalibassessi. Jardiancen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen. **Glukoositasapainon seuranta:** 1,5-anhydroglusitolin määrittäystä ei suositella, sillä SGLT2:n estäjiä käyttävillä potilailla se on epäluotettava. Seurannassa on käytettävä vaihtoehtoisia menetelmiä. **Yhteisvaikutukset:** Saattaa lisätä tiatsidien ja loop-diureettien diureettista vaikutusta ja näin elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä. Insuliinin ja insuliinin erityistä lisäävien lääkeaineiden pienempi annos saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi. Samanaikaista hoitoa lääkeaineilla, joiden tiedetään indusoivan UGT-entsyymejä, ei suositella mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi. Glukoositasapainoa pitää seurata, jos valmisteita joudutaan antamaan samanaikaisesti. **Raskaus ja imetys:** Varovaisuussyistä käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. **Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn:** Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn on vähäinen. Potilaita on neuvottava noudattamaan varovaisuutta hypoglykemian välttämiseksi ajamisen ja koneiden käytön aikana, erityisesti kun käytetään sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: hypoglykemia (käytettäessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa), nestehukka. Yleiset: vaginan kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu genitaalinfektio, virtsatieinfektio, jano, ummetus, kutina, ihottuma, lisääntynyt virtsaaminen sekä kohonneet seerumin lipidiarvot. **Lisätiedot:** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä, www.terveysportti.fi. **Pakkaukset ja hinnat:** 01.01.2022 (VMH + ALV) 10 mg: 30 tabl. 56,93 € (hoitopäiväkustannus 0,69 €); 90 tabl. 146,58 € (hoitopäiväkustannus 0,58 €). 25 mg: 30 tabl. 57,15 € (hoitopäiväkustannus 0,69 €); 90 tabl. 147,09 € (hoitopäiväkustannus 0,58 €). Reseptilääke. **Korvattavuus:** 01.01.2022 Alempi erityiskorvausryhmä (65 %). Tyypin 2 diabeetikoille (215). Oireista sydämen vajaatoimintaa sairastaville, joilla pienentynyt ejektiofraktio (250). **Markkinoija:** Boehringer Ingelheim Finland Ky. Ks. tarkemmat tiedot Jardiance-valmisteen valmisteyhteenvedosta.

