

Statusartikel

Amyloid transthyretinkardiomyopati

Sie Kronborg Fensman^{1, 2}, Ali Hussein Jaber Mejren^{1, 2}, Tor Skibsted Clemmensen^{1, 2} & Steen Hvitfeldt Poulsen^{1, 2}

1) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V04250323. doi: 10.61409/V04250323

HOVEDBUDSKABER

- Amyloid transthyretinkardiomyopati er en progressiv hjertesygdom med stigende forekomst og øget mortalitet.
- Nye specifikke lægemidler har ændret behandlingen fra symptomatisk til sygdomsmodificerende.
- Den nye behandlingsæra forbedrer sygdommens sværhedsgrad og prognose markant.

Amyloid transthyretinkardiomyopati (ATTR-CM) er en alvorlig hjertesygdom karakteriseret ved progressiv aflejring af amyloidfibriller i hjertet, som medfører udvikling af hjertesvigt, arytmier og øget mortalitet.

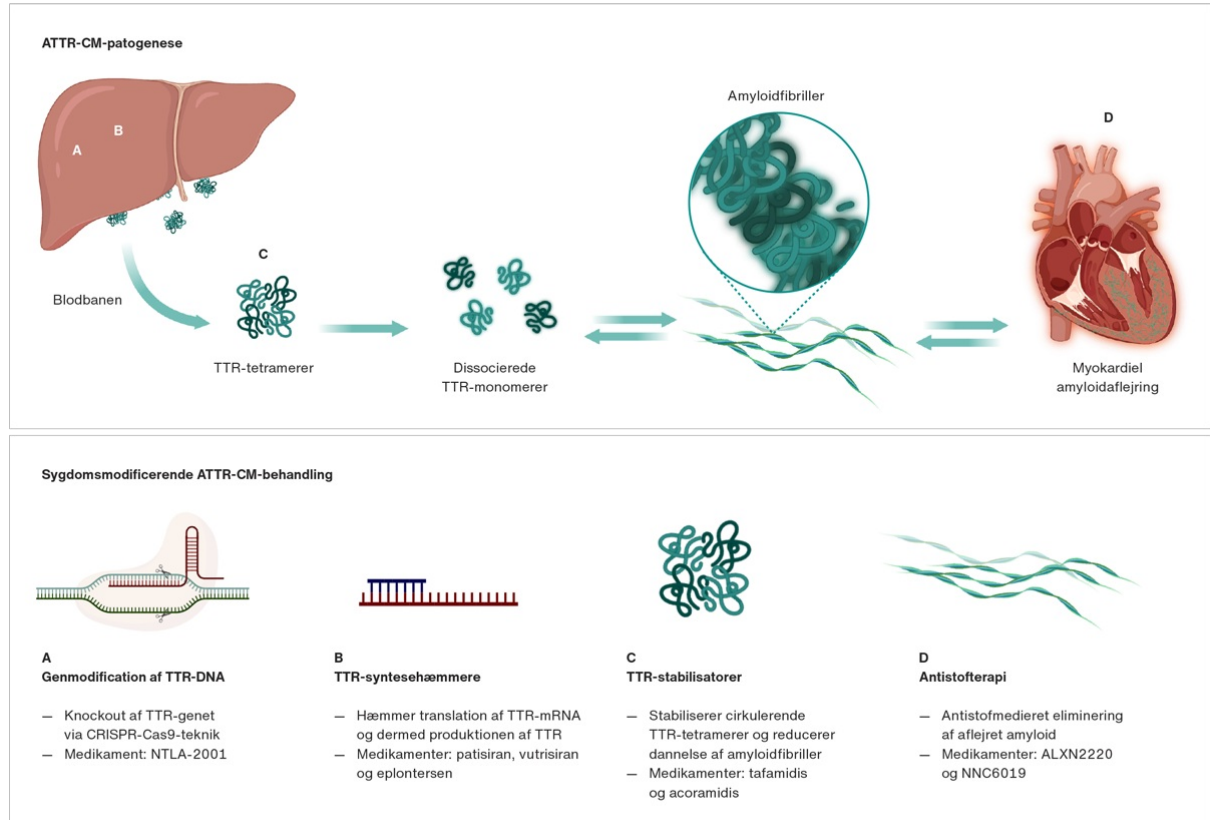
I det seneste årti har antallet af patienter diagnosticeret med ATTR-CM været kraftigt stigende på verdensplan og i Danmark. Behandling af ATTR-CM har tidligere primært været symptomatisk, men inden for de seneste få år er nye specifikke sygdomsmodificerende lægemidler udviklet og introduceret i behandlingen. Derfor er viden om ATTR-CM og sygdommens behandlingsmuligheder vigtig. Denne statusartikel danner et overblik over nuværende og fremtidige specifikke medicinske behandlingsmuligheder af ATTR-CM.

Amyloid transthyretinkardiomyopati

Patogenese

Proteinet transthyretin (TTR) syntetiseres primært i leveren (> 99%) og fungerer som transportprotein for thyroxin (T4) og A-vitamin. TTR-proteinet syntetiseres som et tetramer, men hos patienter med transthyretin amyloidose destabiliserer TTR-tetrameret og dissocierer til monomere enheder. Monomerer fejlfolder, fragmenterer og aggregerer i uopløselige amyloidfibriller. Amyloidfibrillerne aflejres kardielt, hvor det medfører udvikling af restriktiv kardiomyopati med systolisk og diastolisk dysfunktion samt arytmitendens (Figur 1). Amyloidfibrillerne kan også aflejres ekstrakardielt [1].

FIGUR 1 Patogenese samt overblik over sygdomsmodificerende lægemidler og deres virkningsmekanismer [20]. Figuren er udarbejdet i BioRender. Hvitfeldt, S. (2025)
https://BioRender.com/dw82kxr



ATTR-CM = amyloid transthyretinkardiomyopati; TTR = transthyretin

Diagnostik

Diagnostik af ATTR-CM krævede tidligere biopsiverificeret påvisning af amyloid. I dag kan diagnosen i mange tilfælde stilles noninvasivt ved en kombination af typiske ekkokardiografiske fund, kliniske red flags, en positiv knogleskintigrafi samt udelukkelse af hæmatologisk sygdom, amyloid light chain (AL)-amyloidose [2]. For en grundig gennemgang af red flags og den diagnostiske tilgang henvises til *Spanggaard et al.* [3].

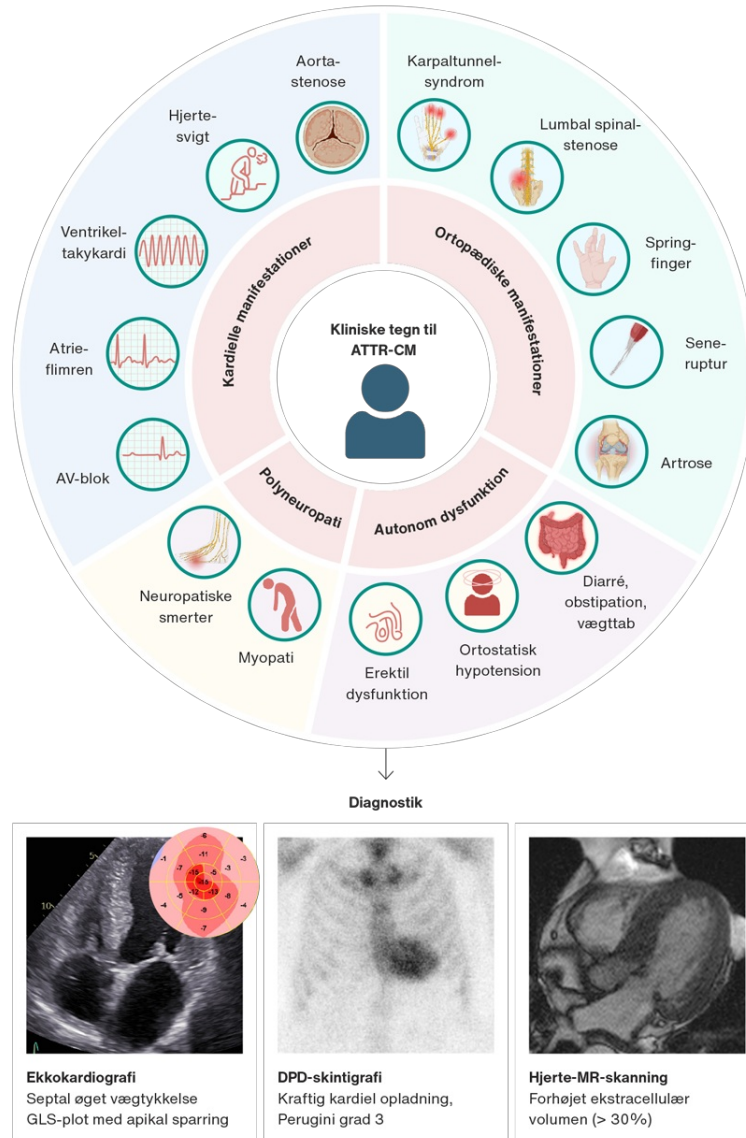
Amyloid transthyretinkardiomyopatityper

Der findes to typer af ATTR-CM: den sjældne arvelige formvariant ATTRv-CM (ATTRv-CM) samt den langt hyppigere aldersrelaterede vildtype ATTRwt-CM (ATTRwt-CM). ATTRwt-CM optræder typisk efter 60-årsalderen og rammer hyppigst mænd (mand:kvinde ratio = 9:1). Der findes ingen genetisk variant eller anden sikker årsagsforklaring for udviklingen af ATTRwt-CM. ATTRv-CM skyldes mutationer i TTR-genet, som nedarves autosomt dominant og har varierende sygdomspenetrans. Den kliniske fænotype er afhængigt af mutationstypen karakteriseret ved enten polyneuropati, kardiomyopati eller en kombination [1].

Klinisk manifestation

Danske ATTRv-CM har ofte en blandet fænotype med både kardiomyopati og neuropati, typisk karpaltunnelsyndrom. ATTRwt-CM er karakteriseret ved udvikling af hjertesvigt, atrieflimren, atrioventrikulær blok, ventrikulær arytmi og aortaklapstenose. Hos patienter med ATTRwt-CM ses der en overhyppighed af karpaltunnelsyndrom, lumbal spinalstenose, seneruptur (achilles-, biceps- eller skuldresener) samt knæ- og hofteartrose. Disse tilstande skyldes delvis amyloidaflejringer i sener og ligamenter og kan vække mistanke om ATTR-CM (Figur 2) [1].

FIGUR 2 Kliniske tegn til amyloid transthyretinkardiomyopati samt diagnostisk og diagnostiske kriterier [20]. Figuren er udarbejdet i BioRender. Hvitfeldt, S. (2025)
<https://BioRender.com/dw82kxr>



Noninvasive diagnostiske kriterier: vægtykkelse > 11 mm + mindst ét af tegn til ATTR-CM fra cirkeldiagrammet eller tegn på ATTR-CM ved ekkokardiografi eller hjerte MR-skanning + DPD-skintigrafi med Perugini grad 2 eller 3 + intet biokemisk tegn til AL-amyloidose.

AL-amyloidose = amyloid light chain amyloidose; ATTR-CM = amyloid transthyretinkardiomyopati, AV-blok = atrioventrikulært blok, DPD = disfosfonat; GLS = global longitudinal strain, et mål for venstre ventrikel-funktion.

Mortaliteten efter tre år er hos nyligt diagnosticerede danske patienter med ATTRwt-CM 32% [4], mens den ved ATTRv-CM varierer afhængigt af mutations- og fænotype [5].

Forekomst

ATTR-CM har tidligere været anset som en sjælden kardiomyopati, men med øget lægelig opmærksomhed på sygdommen og indførelse af noninvasive diagnostiske metoder er forekomsten af især ATTRwt-CM øget markant de seneste år. I den danske befolkning er incidensen af kardiell amyloidose blandt personer over 65 år rapporteret til 3,6/100.000/år [6]. Internationalt er der rapporteret incidensrater på op til 17/100.000/år i samme

aldersgruppe [7]. Sygdommen anses fortsat at være betydeligt underdiagnosticeret, og prævalensen i Danmark kendes ikke nøjagtigt, men anslås til 0,5-1 pr. 1.000 personer over 65 år [8]. Forekomsten af ATTRwt-CM forventes at stige som følge af øget diagnostisk fokus, flere specifikke behandlingsmuligheder samt samfundets generelle demografiske aldersudvikling. ATTRv-CM udgør kun omkring 1% af de samlede ATTR-CM-tilfælde i Danmark.

Generel behandling

Tidligere var behandlingen og opfølgning af patienter med ATTR-CM begrænset. Den medicinske behandling omfattede primært diuretika ved overhydrering. Atrieflimren behandles fortsat med antikoagulation (uafhængig af CHA₂DS₂-VASc-score) og frekvensregulering eller medicinsk rytmekontrol, mens radiofrekvensbehandling sjældent anvendes. Bradyarytmi behandles med pacemakere efter gældende retningslinjer. Malign ventrikulærarytmi ses hos enkelte og behandles med amiodaron og i udvalgte tilfælde med implantable cardioverter-defibrillator (ICD-pacemaker) [9]. Udvalgte patienter med variant ATTR blev i Danmark tidligere behandlet med levertransplantation for at hindre sygdomsudvikling i hjertet. Generelt har man forladt denne behandling, da mange patienter alligevel udviklede klinisk ATTR-CM trods levertransplantation, og der nu er medicinske behandlingsmuligheder tilgængelige [10].

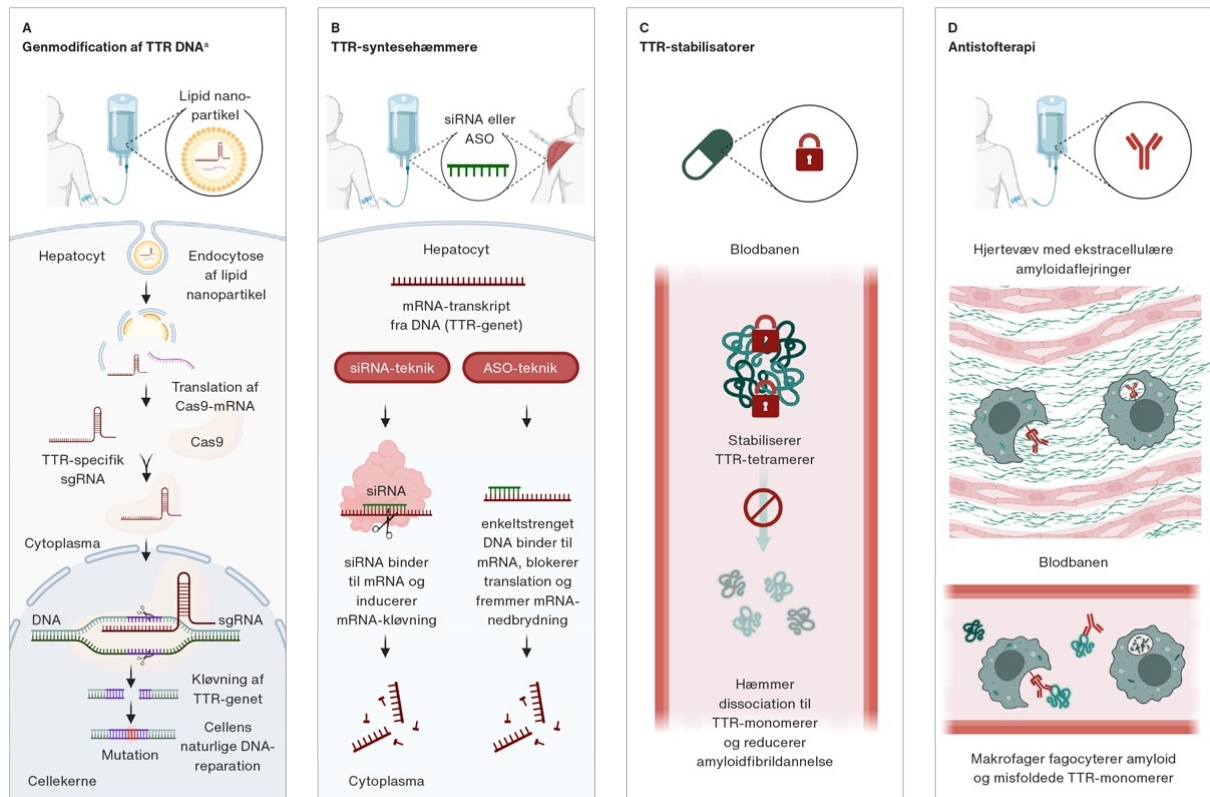
Specifik amyloid transthyretinkardiomyopatiebehandling

Nye specifikke medicinske behandlinger mod ATTR-CM har vist reduktion i kardiovaskulær morbiditet og samlet mortalitet samt positiv indvirkning på livskvalitet og funktionsniveau.

TTR-stabilisatorerne tafamidis og acoramidis er siden hhv. oktober 2024 og maj 2025 anbefalet af Medicinrådet til specifik behandling af både ATTRwt- og ATTRv-CM. Flere andre lægemidler, der nedsætter sygdomsprogressionen, forventes anbefalet i 2025-2026. Desuden afprøves nye lovende lægemidler i randomiserede, placebokontrollerede fase 3-studier med potentiale til at standse sygdomsprogressionen og fjerne amyloidaflejringerne i hjertet [11]. Nedenfor gennemgås de forskellige grupper af sygdomsmodificerende behandlinger se (Figur 3). Alle de studier, der gennemgås, er internationale, multicenter, placebokontrollerede fase 3-studier, medmindre andet er nævnt.

FIGUR 3 Virkningsmekanisme for hver gruppe af sygdomsmodificerende lægemidler [20].

Figuren er udarbejdet i BioRender. Hvitfeldt, S. (2025) <https://BioRender.com/dw82kxr>



ASO = antisense-oligonukleotider; TTR = transthyretin; Cas9 = CRISPR-associated protein 9; sgRNA = single chimeric guide RNA; siRNA = small interfering RNA.

a) Genmodifikation med CRISPR-Cas9-teknik.

Transthyretinstabilisatorer

TTR-stabilisatorer er en gruppe af perorale lægemidler, som binder sig til og stabiliserer cirkulerende intakte TTR-tetramer i blodbanen, så dissociationen til monomer og dannelsen af amyloidfibriller hæmmes.

Tafamidis var det første anbefalede sygdomsmodificerende lægemiddel til ATTR-CM-behandling i Danmark. I ATTR-ACT-studiet med 441 patienter med ATTR-CM dokumenterede man, at 30 måneders behandling med daglig peroral tafamidis medførte en 30% lavere samlet mortalitet, en 32% lavere forekomst af kardiovaskulært relaterede indlæggelser samt stabilisering af funktionsniveau og livskvalitet sammenlignet med placebo [12].

Acoramidis har ligeledes vist at kunne reducere sygdomsudvikling af ATTR-CM. I ATTRIBUTE-CM-studiet med 632 patienter med ATTR-CM viste man, at 30 måneders behandling med peroral acoramidis medførte reduktion af morbiditet og samlet mortalitet sammenlignet med placebo [13, 14].

Transthyretinsyntesehæmmere

Transthyretinsyntesehæmmere (silencers) er en gruppe af lægemidler, der hæmmer produktionen af TTR i leveren gennem RNA-interferens, hvor små RNA-molekyler binder sig til TTR-messenger RNA (mRNA), hæmmer translationen og inducerer dets nedbrydning, hvormed TTR-produktion forhindres. Der findes to klasser inden for RNA-interferens: small interfering RNA (siRNA), som patisiran og vutrisiran samt antisense-oligonukleotider (ASO) som eplontersen.

Både patisiran og vutrisiran har gennem studierne APOLLO-B og HELIOS-B vist sig effektive i at reducere TTR-niveauet i blodet, bedre livskvaliteten og mindske fald i fysisk kapacitet sammenlignet med placebo [15, 16]. Injektionsbehandling med vutrisiran i 36-42 måneder reducerede den samlede mortalitet og kardiovaskulære

hændelse med 28% sammenlignet med placebo [16]. Man afventer aktuelt, at vutrisiran anbefales til at behandle ATTR-CM, mens patisiran vurderes mindre effektiv, og derfor ikke anbefales til ATTR-CM-behandling. Begge lægemidler anbefales i USA og EU til behandling af polyneuropati ved variant ATTR.

Eplontersen undersøges aktuelt i CARDIO-TTRansform-studiet med henblik på behandling af ATTR-CM.

Genmodifikation af amyloid transthyretinkardiomyopati

Genredigeringsværktøjet CRISPR-Cas9 kan programmeres til at klippe specifikke DNA-sekvenser [17]. Teknikken muliggør inaktivering af enkelte gener i relevante celler og kan stoppe sygdomsudviklingen af monogene sygdomme. ATTR-CM er en monogen sygdom, hvor TTR-proteinet næsten udelukkende syntetiseres i levercellerne fra ét bestemt gen. Lægemidlet nexiguran Ziclumeran (nex-z) er baseret på CRISPR-Cas9-teknologien og er udviklet til behandling af ATTR-CM. Behandlingen består af én enkelt i.v.-infusion, som leder til destruktion af TTR-genets DNA-streng (knockout terapi) i levercellerne, hvorved TTR-produktionen ophører endegyldigt.

I de første kliniske studier behandlede man patienter med ATTR-CM og nex-z og opnåede vedvarende reduktion af TTR-koncentrationen på ca. 90% samt tegn på stabilisering af sygdommen efter 12 måneders opfølgning [18, 19]. I 2024 har man påbegyndt fase 3-studiet MAGNITUDE med 765 symptomatiske patienter med ATTR-CM, og hovedresultaterne forventes offentliggjort i 2027.

Antistofterapi

Fjernelse af allerede akkumuleret amyloid i hjertet kan potentielt genoprette den kardielle funktion og dermed inducere sygdomsregression. I enkelte tilfælde er det observeret, at patienter med ATTR-CM selv kan danne TTR-antistoffer, som har medført spontan regression af sygdommen [20]. Derfor har fokus rettet sig mod specifikke antistoffer, der binder til TTR, inducerer immunmedieret fagocytose af amyloidfibriller og dermed eliminerer amyloidaflejringer i hjertevævet. Klinisk undersøges aktuelt to forskellige rekombinante infunderbare humane monoklonale IgG-antistoffer kaldet ALXN-2220 samt coramitug [21, 22].

ALXN-2220 har selektiv affinitet for vævsbundet TTR-amyloidfibriller både hos patienter med ATTRv og hos patienter med ATTRwt-CM, mens det ikke binder til frit TTR i serum. I fase 1-studiet for ALXN-2220 med 40 patienter sås billediagnostiske tegn på aftagende amyloidaflejringer, bedring i prognostiske biomarkører og bedre livskvalitet efter 4-12 måneders behandling [21]. Der afventes resultater fra et fase 2-studie, og man inkluderer aktuelt patienter i fase 3-studiet DepleTTR-CM med deltagelse af 1.000 patienter med ATTR-CM.

Coramitug binder til både frie misfoldede TTR-monomer i serum og til amyloidfibriller i væv, men ikke til intakte TTR-tetramere i serum. Man forventer, at coramitug både kan hæmme amyloidsyntesen og fjerne amyloidaflejringer fra vævet, uden at ændre niveauer af intakt TTR. I fase 1-studiet for coramitug med 21 patienter opnåede patienter med ATTRv-CM og polyneuropati bedring af deres neurologiske tilstand og hjertefunktion [22]. Der afventes resultater fra fase 2-studiet, og et stort fase 3-studie forventes påbegyndt efterår 2025.

Diskussion

Gennem det seneste årti er der sket en markant udvikling inden for diagnostik og behandling af ATTR-CM, som sammen med demografiske ændringer har medført en væsentlig stigning i antallet af patienter med ATTR-CM, særligt ATTRwt-CM.

Specifik behandling med TTR-stabilisatorene tafamidis og acoramidis er tilgængelig til udvalgte patienter med ATTR-CM i Danmark, og TTR-silencers forventes snart anbefalet. I fremtiden forventes det, at behandlingen

vil omfatte en kombination af lægemidler, der nedsætter eller helt stopper TTR-produktion sammen med antistofbaserede terapier til fjernelse af amyloidfibriller.

Den hastige udvikling på området har ført til øget konkurrence mellem lægemiddelfrucenter. Flere anbefalede præparater og en voksende patientpopulation kan forhåbentlig bidrage til lavere behandlingsomkostninger over tid.

Konklusion

Diagnostik og behandling af ATTR-CM har gennemgået en betydende udvikling de seneste år, og potentialet for markant at ændre sygdommens sværhedsgrad og prognose synes inden for rækkevidde. Der er derfor grundlag for at ændre den nihilistiske tilgang til en forsigtig optimisme – med tro på, at kurativ behandling i stigende grad kan blive en realistisk målsætning.

Korrespondance *Sie Kronborg Fensman*. E-mail: siefen@rm.dk

Antaget 3. september 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. november 2025

Interessekonflikter SHP og SKF oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Novo Nordisk A/S. SHP og SKF have received funding from Novo Nordisk A/S for a PhD project on amyloidosis diagnostics and monitoring. SHP, SKF and AHM received support from Pfizer to attend the Nordic ATTRise meeting. TSC received an educational grant from Pfizer. SHP received honoraria from Pfizer for consulting and presentations and from AstraZeneca for participation in an advisory board. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V04250323

doi 10.61409/V04250323

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Transthyretin amyloid cardiomyopathy

Transthyretin amyloidosis (ATTR-CM) is an infiltrative cardiomyopathy caused by the deposition of amyloid fibrils, leading to heart failure, arrhythmias, and increased mortality. ATTR-CM prevalence is rising. The first disease-modifying drugs have been approved and implemented in Denmark. Additional treatments slowing ATTR-CM progression are pending introduction into clinical practice. Treatments halting or even reversing progression are currently being investigated in clinical trials. The new therapies will significantly improve ATTR-CM-associated morbidity and mortality, as argued in this review.

REFERENCER

1. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
2. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
3. Spanggaard MBL, Hansen CT, Maiborg M, et al. Amyloidose er en sygdom med mange ansigter. *Ugeskr Læger*. 2023;185:V08220479. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/amyloidose-er-en-sygdom-med-mange-ansigter>

4. Larsen SB, Ladefoged B, Pedersen ALD, et al. Changes of clinical characteristics, distribution of red flags and prognosis in contemporary patients with wild-type transthyretin amyloidosis cardiomyopathy. *Ann Med*. 2024;56(1):2398735. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2398735>
5. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
6. Westin O, Butt JH, Gustafsson F, et al. Two decades of cardiac amyloidosis: a Danish nationwide study. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):522-533. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.05.004>
7. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service Medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):e005407. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407>
8. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):745-749. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13110>
9. Dansk Cardiologisk Selskab. Kardiell amyloidose - et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab, 2024. https://www.cardio.dk/media/com_reditem/files/customfield/item/8067/62423808da908d95dd38d36aeef62531909ed81b.pdf (7. juli 2025)
10. Ando Y, Waddington-Cruz M, Sekijima Y, et al. Optimal practices for the management of hereditary transthyretin amyloidosis: real-world experience from Japan, Brazil, and Portugal. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):323. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02910-3>
11. Maurer MS. Overview of current and emerging therapies for amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2022;185(Suppl 1):S23-S34. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.014>
12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
13. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. Jan 11 2024;390(2):132-142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
14. Judge DP, Alexander KM, Cappelli F, et al. Efficacy of acoramidis on all-cause mortality and cardiovascular hospitalization in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(10):1003-1014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.042>
15. Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al. Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *N Engl J Med*. 2023;389(17):1553-1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757>
16. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;392(1):33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>
17. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
18. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(6):493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
19. Fontana M, Solomon S, Kachadourian J, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclermeran for ATTR Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;391(23):2231-2241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412309>
20. Fontana M, Gilbertson J, Verona G, et al. Antibody-Associated Reversal of ATTR Amyloidosis-Related Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2199-2201. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2304584>
21. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med*. 2023;389(3):239-250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>
22. Suhr O, Grogan M, Silva A, et al. PRX004 in variant amyloid transthyretin (ATTRv) amyloidosis: results of a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Amyloid*. 2025;32(1):14-21. <https://doi.org/10.1080/13506129.2024.2420809>