

Amyloid transthyretinkardiomyopati

Peter Riis Hansen^{1,2} & Martin Krakauer³

STATUSARTIKEL

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital
2) Institut for Klinisk Medicin, det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
3) Afdelingen for Nuklearmedicin, Herlev-Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2020;182:V11190627

Amyloid kardiomyopati (ACM) forårsages af myokardiel aflejring af amyloid, dvs. fibriller af aggregerede, misfoldede proteiner, som oftest transthyretin (TTR)-monomerer eller lette immunglobulinkæder (AL) og anses for at være en sjælden og hurtigt forløbende, fatal årsag til hjertesvigt og rytmeforstyrrelser [1, 2]. AL-amyloidose skyldes klonal plasmacelledyskrasi og AL-CM har været opfattet som den hyppigste form for ACM, men efter fremkomsten af noninvasiv scintigrafisk diagnostik er prævalensen af amyloid transthyretinkardiomyopati (ATTR-CM) fundet at være væsentlig højere end tidligere antaget, ligesom der nu er udsigt til TTR-specifik behandling [3-6]. Det er derfor fundet relevant at give en opdateret status på ATTR-CM.

PATOFYSIOLOGI

ATTR-CM skyldes aflejring i hjertet af amyloid, som stammer fra enten wild type-TTR (wtATTR-CM) som led i, hvad der tidligere blev benævnt senil systemisk amyloidose, eller fra muteret TTR (mATTR-CM) som led i hereditær (familiar eller variant) amyloidose [4]. TTR (tidligere kaldt præalbumin) dannes primært i leveren, cirkulerer som tetramer og er opbygget af fire monomerer. Det centrale trin i dannelse af TTR-amyloid er dissociation af TTR-tetrameren til monomerer, som derpå aggregerer til amyloidfibriller (**Figur 1**). Årsagen til, at wtTTR bliver ustabil og aggregerer, er uafklaret, men flere af de > 130 kendte punktmutationer i TTR bidrager hertil ved den hereditære form [4]. Disse genotyper optræder med geografisk, etnisk og fænotypisk variation, og f.eks. forekommer Val122Ile-mutationen i USA hos 3,4% af afroamerikanerne, og der er beskrevet en unik dansk mutation (Leu111Met), som er tæt associeret til ATTR-CM, mens evt. familiehistorie i øvrigt kan sløres af sen præsentation og inkomplet penetrans [4, 7, 8]. TTR-amyloid kan aflejres overalt i kroppen og wtATTR kan principielt kun adskilles fra mATTR ved genetisk undersøgelse, men ved wtATTR er hjerteinvolvering (wtATTR-CM) dominerende, mens der ved mATTR hyppigere er inddraget perifere nerver (polyneuropati, autonom neuropati) og sjældnere hjertet (mATTR-CM) [1-4]. Der er dog overlap mellem fænotyperne, og f.eks. ses karpaltunnelsyndrom og/eller spinalstenose hos op mod halvdelen af patienterne med wtATTR-CM (ofte mange år før CM-diagnosen), ligesom der kan ses andre manifestationer (nefropati, øjen-symptomer mv.) [1-4, 7]. Ved ATTR-CM giver ekstracellulær ophobning af stive og cytotoxiske

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Transthyretinkardiomyopati er en overset årsag til hjertesvigt hos ældre.
- ▶ Der ses karakteristiske forandringer ved ekkokardiografi og kardiell MR-skanning.
- ▶ Knoglescintigrafi giver mulighed for noninvasiv diagnostik, og behandling med tafamidis kan forbedre prognosen.

TTR-fibriller i hjertet anledning til en fortykket, stiv hjertemuskel og klinisk restriktiv CM med dominerende højresidigt hjertesvigt (perifere ødemer, ascites, hepatomegali) og arytmier (atrieflimren, atrioventrikulært blok mv.), ligesom f.eks. angina pectoris og perikardieekssudat kan forekomme [1-5, 9].

EPIDEMIOLOGI OG PROGNOSE

Aflejring af TTR-amyloidfibriller i hjertet forekommer hyppigt i alderdommen, men klinisk ATTR-CM har hidtil været en sjælden sygdom, mest i form af wtATTR-CM og her langt overvejende hos mænd > 60 år, samt sjældnere i form af mATTR-CM, hvor patienterne ofte er yngre og har ekstrakardielle manifestationer [1-5]. Gennemsnitslevetiden fra diagnosetidspunktet er 3-6 år, og prognostiske indikatorer omfatter bl.a. klinisk funktionsklasse, biomarkører (N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin T og TTR), amyloidbyrde i hjertet bedømt ved billeddiagnostik samt visse TTR-genmutationer [10-12]. I tidligere opgørelser har der dog været stort selektionsbias, også fordi sygdommens debuttidspunkt er svært at definere, ligesom nyere data har vist et mere broget fænotypisk spektrum af ATTR-CM og hyppig fejldiagnostik [13]. Nye data fra Storbritannien har f.eks. vist, at ATTR-CM-diagnosen typisk er blevet forsinket i > 3 år fra første lægekontakt, og forsinkelsen var præget af hyppige hospitalsbesøg [14]. Man så efter 2008 en kraftig stigning i antallet af ATTR-CM-tilfælde, utvivlsomt pga. ny noninvasiv diagnostik, og prognosen for patienter, der var diagnosticeret efter 2012, var bedre end for patienter, der var diagnosticeret i årene forinden [14]. Det tyder på, at chancer forpasses for at stille ATTR-CM-diagnosen og på, at man med den nye diagnostik kan afsløre ATTR-CM på et tidligere tidspunkt, hvor ny TTR-specifik behandling kan have større effekt. En fortykket ven-

stre ventrikel og/eller hjertesvigt med bevaret venstre ventrikel-funktion ses i øvrigt ofte i kardiologien og efter fremkomst af noninvasiv ATTR-CM-diagnostik er der i de seneste år set en uventet høj prævalens hos patienter med andre hjertelidelser, f.eks. hos 5% med hypertrofisk kardiomyopati, hos 13% med hjertesvigt med bevaret venstre ventrikel-funktion og hos 16% med aortastenose [15-17]. Betydningen af ATTR-CM hos disse patienter kendes ikke.

UNDERSØGELSESMETODER

Der findes en række »røde advarselsflag«, som støtter mistanken om ATTR-CM (Figur 2). Traditionelt har low voltage i ekg, trods venstre ventrikel-hypertrofi bedømt ved ekkokardiografi, været anset som et tegn på ACM, men skønt low voltage altid bør føre til overvejelse om ACM, ses det kun hos ca. en tredjedel af patienterne, og der kan f.eks. ses pseudoinfarkt tegn og grenblok [1-5, 13]. P-koncentrationen af kardielle biomarkører (NT-proBNP og troponiner) er ofte forhøjet [1-5]. Ved AL-CM ses der typisk øget koncentration af frie lette immunglobulinkæder med abnorm kappa-lambda-ratio i serum og M-komponent i urinen, mens

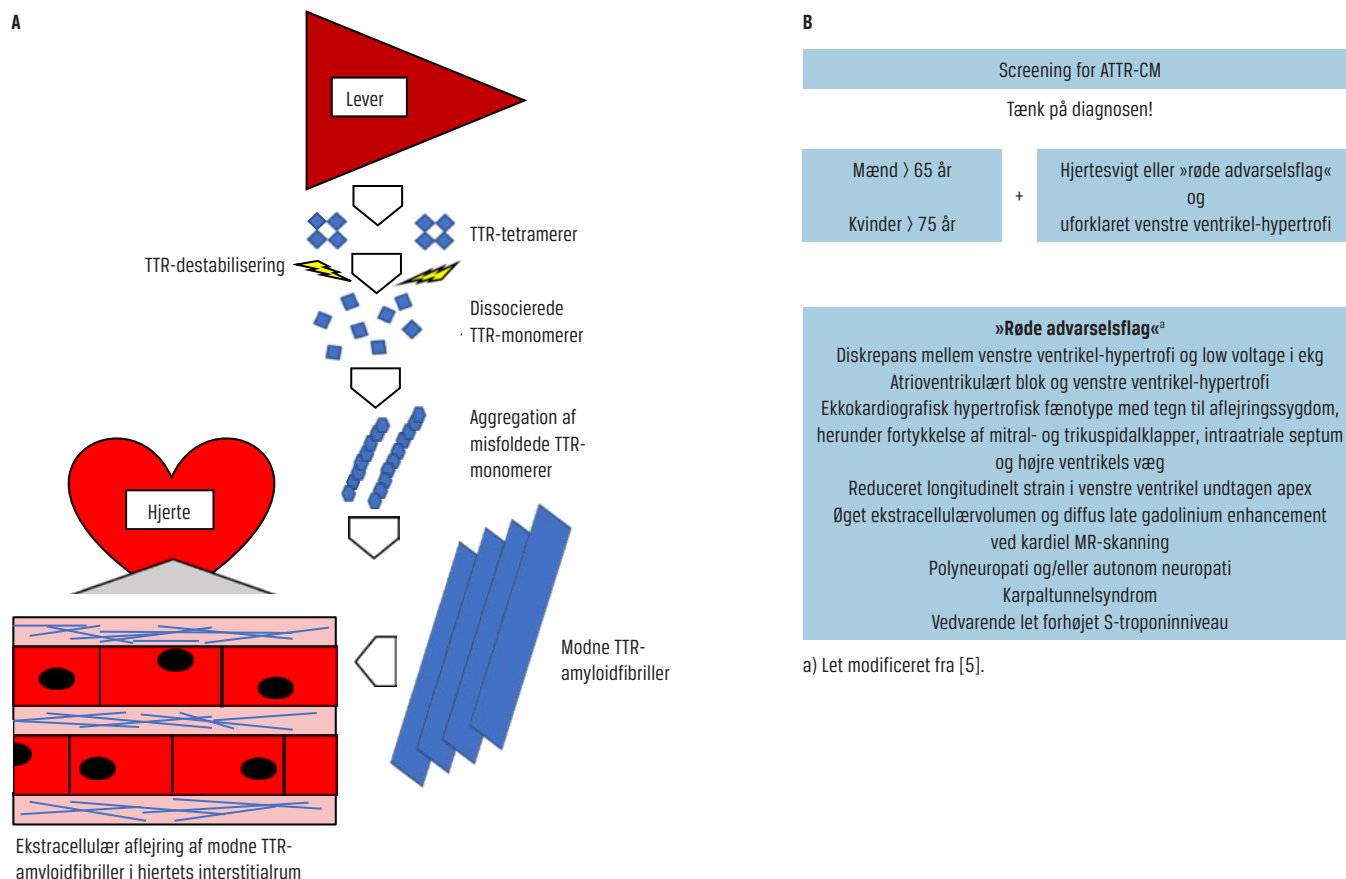
M-komponent ofte ikke kan påvises i serum [1-5]. Monoklonal gammopati med ubestemt signifikans, hvor der principielt ikke forekommer patologisk AL-vævsaflejring, ses dog hyppigt i patientgruppen, og her kræver diagnostisk afklaring ofte vævbiopsi [3-5]. Påvisning af amyloid ved endomyokardiel biopsi, som i erfarne hænder er et lille indgreb i lokalbedøvelse og med meget lille risiko, er guldstandard ved ACM-diagnostik og har her meget høj diagnostisk sensitivitet, mens ekstrakardiel biopsi har lav diagnostisk sensitivitet ved ATTR-CM [1-5].

Ekkokardiografi og kardiell

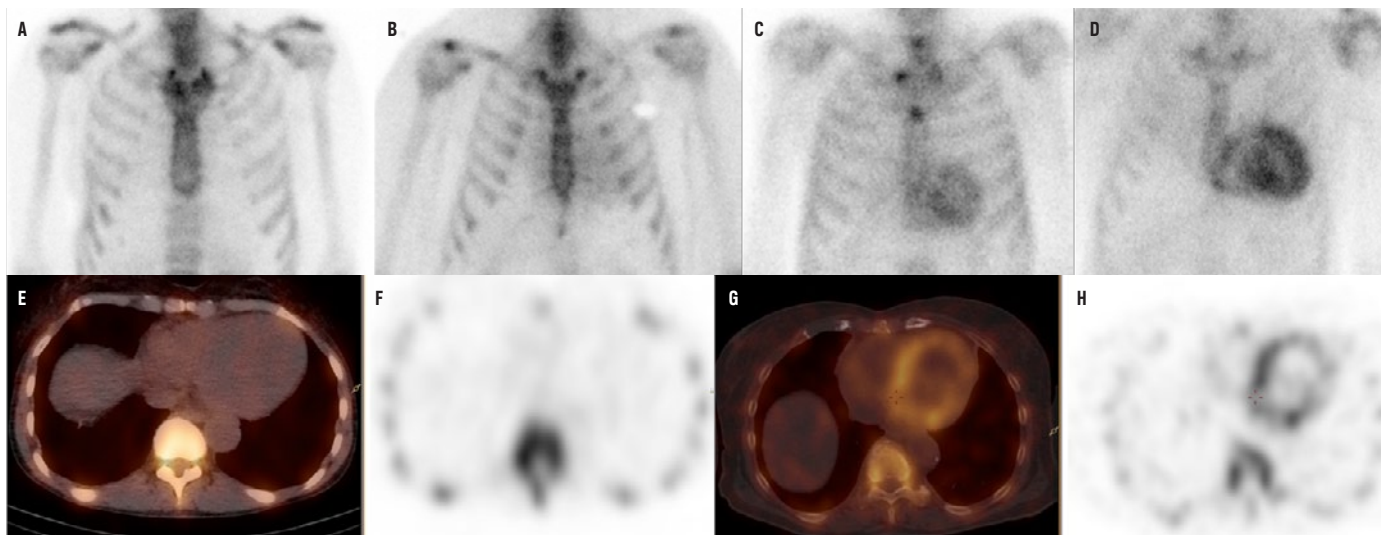
magnetisk resonansskanning

Ekkokardiografi viser ofte vægfortykkelse med koncentrisk eller asymmetrisk venstre ventrikel-hypertrofi, øget ekkogenicitet af myokardiet, restriktivt fyldningsmønster med diastolisk dysfunktion og forstørrede atrier samt nedsat longitudinelt strain (specielt i basale segmenter, hvorimod apex går fri), mens venstre ventrikels uddrivningsfraktion ofte er relativt bevaret [1-5, 13, 18]. Kardiell MR-skanning (CMR) viser typisk diffus subendokardiel late gadolinium enhancement samt

FIGUR 1 / A. Skematisk fremstilling af mekanismen ved dannelse af transthyretin (TTR)-amyloidfibriller. **B.** Screening og »røde advarselsflag« mhp. amyloid transthyretinkardiomyopati (ATTR-CM).



FIGUR 2 / Scintigrafisk graduering af knoglesporstofoptagelse i hjertet. A, B, C og D: planaroptagelser ved ^{99m}Tc -hydroxymetylenbisfosfonat-single photon-emission computed tomography (SPECT). A. Grad 0. B. Grad 1. C. Grad 2. D. Grad 3. E og F: transaksial fusioneret SPECT/lavdosis-CT. G og H: transaksial SPECT. E og F. Grad 0. G og H. Grad 2. Grad 0: ingen myokardiel optagelse. Grad 1: let myokardiel optagelse, mindre end knogler. Grad 2: moderat myokardiel optagelse på niveau med knogler. Grad 3: høj myokardiel optagelse, mere end i knogler.



øget ekstracellulær volumen [3-5, 18]. Nye CMR-teknikker (f.eks. T1-mapping) kan give mere information, men vha. CMR kan man hverken sikkert skelne ATTR-CM fra AL-CM eller ACM fra andre infiltrative kardiomyopier og hypertrofisk kardiomyopati [3-5, 18].

Knoglescintigrafi

ACM medfører ofte myokardiel optagelse af radioaktivt mærkede bisfosfonater, der bruges som sporstoffer ved knoglescintigrafi. Det skyldes formentlig forekomst af mikrokalcifikationer i det amyloidfyldte væv [19]. Knoglesporstofferne har høj sensitivitet og specificitet ved ATTR-CM og har vundet indpas i de diagnostiske algoritmer [3-5, 18, 20, 21]. De som oftest anvendte sporstoffer er ^{99m}Tc -mærkede og omfatter pyrofosfat (PYP), dicarboxypropan-bisfosfonat (DPD), hydroxymetylenbisfosfonat (HDP) og metylenbisfosfonat. Mhp. detektion af ATTR-CM anses ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -DPD og ^{99m}Tc -HDP for ligeværdige, mens ^{99m}Tc -metylenbisfosfonat mangler diagnostisk sensitivitet [3, 18, 21, 22]. I Danmark anvendes hyppigst ^{99m}Tc -DPD og ^{99m}Tc -HDP, hvis optagelse i hjertet gradueres visuelt på en semi-kvantitativ firetrinsskala [18, 20] (Figur 2). Ved AL-CM ses vekslende sporstofoptagelse, oftest grad 0 eller 1, men grad 2-3-optagelse kan forekomme, hvorfor undersøgelse for frie lette immunglobulinkæder i serum, M-komponent i urin og evt. knoglemarvsbiopsi altid er påkrævet, for at man kan udelukke AL-CM [3-5, 18, 21]. Hvis disse undersøgelser er negative, har grad 1-3-optagelse en diagnostisk sensitivitet på > 99% for ATTR-CM, og grad 2-3-optagelse har en diagnostisk specificitet på 100%, dvs. grad 2-3-optagelse er da

diagnostisk for ATTR-CM. Grad 0-optagelse udelukker ATTR-CM, mens grad 1-optagelse udgør en gråzone, som kræver biopsi mhp. histologisk påvisning og typebestemmelse af evt. amyloid [18, 21].

Andre nuklearmedicinske undersøgelser

Præliminære data har ved ACM vist kardiell optagelse af amyloid-specifikke positronemissionstomografi-sporstoffer, f.eks. ^{11}C -Pittsburgh compound B og ^{18}F -florbetapir, ligesom autonom denervation af hjertet som led i autonom neuropati (især ved mATTR-CM) kan visualiseres med bl.a. ^{123}I -metaiodobenzylguanidin-scintigrafi [18].

BEHANDLING

Der findes ingen guidelinebaseret terapi, og behandlingen har hidtil mest omfattet saltrestriktion, diuretika (loopdiuretika, aldosteronantagonist), antikoagulation og pacemaker, mens anden hjertesvigtmedicin ofte tåles dårligt eller anses for kontraindiceret (digoxin, calciumblokker, angiotensinkonverterende enzymhæmmer) [1, 3, 4].

Transthyretinstabilisatorer

Der er udviklet TTR-tetramerstabilisatorer, som ved selektiv binding til TTR-tetrameren hæmmer dens dissociation og dermed amyloiddannelsen. Tafamidis er et oralt administreret benzoxalonderivat, der ved potent binding stabiliserer TTR-tetrameren, og som efter favorable resultater af et mindre randomiseret forsøg ved ATTR-neuropati i 2011 blev godkendt til denne behandling i EU. I 2018 viste det randomiserede, placebo-

kontrollerede Tafamidis in Transthyretic Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) (n = 441 patienter med ATTR-CM; medianalder 75 år, New York Heart Association (NYHA)-klasse I-III) en markant effekt af 30 måneders behandling med tafamidis, som reducerede totalmortaliteten (hazard ratio: 0,70; 95% konfidensinterval: 0,51-0,96) og antallet af hjerte-kar-relaterede indlæggelser samt gav reduceret fald i funktionskapacitet og livskvalitet [23]. Number needed to treat var 7,5 patienter for at forbygge et dødsfald over 30 måneder, og der var ingen forskel i bivirkningerne mellem de to grupper. Tafamidis blev derfor i maj 2019 godkendt af U.S. Food and Drug Administration til behandling af ATTR-CM, og indikationen er nu under regulatorisk behandling i EU. Resultaterne af ATTR-ACT rejser dog spørgsmål, herunder om der er en effekt hos patienter med NYHA-klasse III. Et ekspertpanel har dog for nylig anbefalet, at behandling med tafamidis overvejes ved ATTR-CM, men man problematiserede præparatets ekstremt høje pris [25]. AG10 er en anden lovende TTR-stabilisator, hvor data fra et fase 2-forsøg med patienter med ATTR-CM afventes [6, 26].

Transthyretinsyntesehæmmere

Patisiran er et dobbeltstrenget small interfering RNA, der binder sig til TTR-RNA, som derpå undergår destruktion, hvorved TTR-syntesen hæmmes. Molekylet har i en fase 3-undersøgelse (n = 223) vist gavnlig effekt hos patienter med mATTR-polyneuropati, inklusive forbedring af ekkokardiografiske parametre og P-NT-proBNP [27, 28]. Inotersen, et modificeret antisenseoligonukleotid, der bindes til TTR-mRNA, som derpå nedbrydes, har i en fase 3-undersøgelse (n = 172) også medført forbedring af neuropati og livskvalitet ved mATTR-polyneuropati [29]. I subgruppen med mATTR-CM (63% af patienterne) var der dog ikke effekt på de ekkokardiografiske mål [29]. På baggrund af disse data blev patisiran og inotersen i 2018 godkendt i EU til behandling af mATTR-polyneuropati (med eller uden ATTR-CM).

Andre behandlinger

Transplantation (lever og evt. hjerte) kan komme på tale for udvalgte patienter [1, 3, 4, 30]. TTR-stabilisatorer eller TTR-syntesehæmmere påvirker næppe allerede vævsdeponeret amyloid, og igangværende forskning omfatter også farmakologiske strategier mhp. øget nedbrydning og fjernelse af amyloid [4, 6].

KONKLUSION

ATTR-CM er en underdiagnosticeret årsag til hjertesvigt hos ældre. ATTR-CM har hidtil ofte krævet invasiv diagnostik, og der har kun eksisteret et begrænset, symptomatisk behandlingstilbud. Imidlertid er der i de senere år sket et paradigmeskift, hvor noninvasiv diag-

nostik med knoglescintigrafi nu står centralt i den diagnostiske algoritme, ligesom målrettet TTR-specifik behandling med tafamidis kan forbedre prognosen.

Behandlingen er formentlig mest effektiv, hvis den påbegyndes tidligt, men optimal anvendelse af disse nye strategier ved ATTR-CM afventer nærmere afklaring.

SUMMARY

Peter Riis Hansen & Martin Krakauer:

Transthyretin amyloid cardiomyopathy

Ugeskr Læger 2020;182:V11190627

Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) resulting from deposition of transthyretin amyloid fibrils in the heart is an underrecognised cause of heart failure in the elderly and is associated with a poor life expectancy. The diagnosis can now be made by radionuclide imaging with bone tracers, provided absence of plasma-cell dyscrasia. Recent evidence has suggested a considerable prevalence of ATTR-CM, and effective treatment has become available. This review summarises these new developments, which have ushered a new era in the detection and clinical management of ATTR-CM.

KORRESPONDANCE: Peter Riis Hansen. E-mail: prh@dadlnet.dk

ANTAGET: 7. januar 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. februar 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005;112:2047-60.
2. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009;120:1203-12.
3. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA et al. Cardiac amyloidosis: an underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med* 2019;67:1-13.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hann M et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872-91.
5. Witteles RM, Bokhari S, Damy T et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC: Heart Fail* 2019;7:709-16.
6. Zhang KW, Stokerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC: Basic Trans Sci* 2019;4:438-48.
7. Maurer MS, Hanna M, Grogan M et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Study). *J Am Coll Cardiol* 2016;68:61-72.
8. Suhr OB, Svendsen JH, Andersson R et al. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med* 2003;254:225-35.
9. Neben-Wittich MA, Wittich CM, Muller PS et al. Obstructive intramural coronary amyloidosis and myocardial ischemia are common in primary amyloidosis. *Am J Med* 2005;118:287.
10. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799-806.
11. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM et al. Use of transthyretin as a prognostic indicator and predictor of outcome in cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004000.
12. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:466-77.
13. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017;38:1895-904.
14. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A et al. Natural outcome, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019;40:16-26.
15. Damy T, Costes B, Hagege AA et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:826-34.

16. Gonzalez-Lopez P, Gallego-Degado M, Guzzo-Merello G et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94.
17. Castano A, Narotsky D, Hamid N et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2015;38:2879-87.
18. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2 – evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26:2065-123.
19. Stats MA, Stone JR. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:413-7.
20. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84.
21. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12.
22. Rapezzi C, Gagliardi C, Milandri A. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and noncardiac ATTR amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2019;26:1638-41.
23. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2018;379:1007-16.
24. Falk RH. Tafamidis for transthyretin amyloid cardiomyopathy: the solution or just the beginning of the end? *Eur Heart J* 2019;40:1009-12.
25. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169-86.
26. Judge DP, Heitner SB, Falk RH et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:285-95.
27. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
28. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-44.
29. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31.
30. Nielsen LM, Penninga L, Villadsen GE et al. Outcome in patients treated with isolated liver transplantation for familial transthyretin amyloidosis to prevent cardiomyopathy. *Clin Transplant* 2015;29:1098-104.