

**DANSK
CARDIOLOGISK
SELSKAB**



Kardiel amyloidose

**- et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab
- Digital Health Arbejdsgruppe**

DCS holdningspapir 2024

Kardiel amyloidose

– et holdningspapir fra
Dansk Cardiologisk Selskab

Udgivet februar 2024 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Vognmagergade 7, 3. sal
DK-1120 København K
dcs@cardio.dk

Copyright ©: Dansk Cardiol-
ogisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Charlotte Falk,
Falk og musen, Svaneke

Kardiel amyloidose

Kommisorium

Med nye non-invasive diagnostiske værktøjer er det blevet dokumenteret, at kardiel amyloidose er markant mere prævalent end tidligere antaget. Således er der fundet kardiel amyloidose hos 13% af patienter med hjertesvigt med bevaret LVEF og hos 16% af patienter der undergår TAVI-procedurer. Påvisning af kardiel amyloidose er vigtig fordi patienterne får en forklaring på deres symptomer, og diagnosen har betydning ift prognose og valg af medicinsk behandling, hvor pt. med kardiel amyloidose tåler traditionel antikongestiv medicin som ACE-hæmmere og beta-blokkere dårligere. Hvor diagnosen tidligere kun kunne stilles ved biopsi, er det nu muligt hos langt størstedelen af patienterne at be- eller afkræfte diagnosen ved non-invasiv udredning. Dette kræver dog, at udredningsalgoritmer følges korrekt i tæt samarbejde med kliniske fysiologer og hæmatologer. ESC har i 2021 udgivet to dokumenter, der beskriver udredning af mistænkt kardiel amyloidose: "Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases" og "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure".

Dansk Cardiologisk Selskab ønsker et holdningspapir, der beskriver hvilke patienter, der skal udredes for mulig kardiel amyloidose, behandling og opfølgning af patienter med påvist kardiel amyloidose, samt hvordan dette skal organiseres i Danmark. Skrivegruppen skal inkludere medlemmer fra relevante arbejdsgrupper under Dansk Cardiologisk Selskab. Holdningspapiret skal afstemmes med repræsentanter for Dansk Hæmatologisk Selskab, Dansk Patologiselskab og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin.

Forfattere

Fra arbejdsgruppen for hjertesvigt:
Marie Bayer Elming, Sjællands Universitetshospital
Julie Bjerre Tarp, Slagelse Sygehus
Jens Jakob Thune, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital (formand)
Oscar Westin, Rigshospitalet

Fra arbejdsgruppen for arvelige hjertesygdomme:
Alex Hørby Christensen, Herlev-Gentofte Hospital og Rigshospitalet
Sanne Bøjet Larsen, Aarhus Universitetshospital
Jens Mogensen, Aalborg Universitetshospital
Henning Mølgaard, Aarhus Universitetshospital

Fra arbejdsgruppen for cardiac imaging:
Redi Pecini, Rigshospitalet

Andre medlemmer af DCS:
Michael Maiborg, Odense Universitetshospital

Fra Dansk Hæmatologisk Selskab:
Charlotte Toftmann Hansen, Odense Universitetshospital
Anne Kærsgaard Mylin, Rigshospitalet

Fra Dansk Patologiselskab:
Thomas Hartvig Lindkær Jensen, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:
Philip Hasbak, Rigshospitalet

Formandskab og korrespondance

Jens Jakob Thune

Baggrund

Amyloidose er en sygdom, som skyldes aflejring af fejlfoldede proteiner (amyloid). Der er konstateret mere end 30 forskellige proteiner, som kan danne amyloid, som enten aflejres lokalt eller systemisk i flere organer. Kardiel amyloidose udgøres i mere end 98% af tilfældene af to typer: ATTR amyloidose og AL amyloidose. AL amyloidose skyldes aflejring af lette kæder oftest produceret af klonale plasmaceller ved hæmatologisk sygdom. ATTR amyloidose skyldes aflejring af transthyretin (TTR), et normalt transportprotein der produceres i leveren. ATTR amyloidose opdeles i arvelige former (ATTRv, v = variant) og vildtype (ATTRwt, wt = wild type), der ikke er arvelig. Amyloidaflejringen forårsager fortykkelse af og inflammation i myokardiet, der bliver stift og ueftergiveligt. Herved opstår progredierende hjertesvigt kendetegnet ved diastolisk dysfunktion med tiltagende restriktiv fysiologi. Den systoliske funktion er ofte bevaret initialt. Hyppigt ses arytmier (typisk atrieflimren), ledningsforstyrrelser (AV-blok) og ortostatisme.

Forekomst

AL amyloidose

Den hyppigste form for systemisk amyloidose er AL amyloidose med en årlig incidens på cirka 1,2 per 100.000 (1). Kardiel involvering ses hos cirka 75% af patienterne (2) og er afgørende for prognosen (3).

ATTRwt amyloidose

Forekomsten af ATTRwt er ukendt, men øget opmærksomhed og forbedret diagnostik har de seneste år medført en kraftig stigning i diagnosticeringen (4). Aflejring af vildtype transthyretin er stærkt associeret til stigende alder og mandligt køn (5). Screeningstudier tyder på, at ATTRwt er underdiagnosticeret, og er blandt andet beskrevet hos 13% af patienter med hjertesvigt med bevaret uddrivningsfraktion (HFpEF), 6-16% af patienter der behandles med aortaklapsubstitution og i 25% af obducerede personer ≥ 85 år (6-8).

ATTRv amyloidose

Globalt er der registreret >120 genvarianter som medfører TTR-amyloidose. De fleste genvarianter er associeret med nerveamyloidose (familier amyloid polyneuropati, FAP) – for eksempel p.Val30Met, som senere kompliceres med hjerteinvolvering. I Danmark er den mest almindelige ATTRv-kardiomyopati forårsaget af p.Leu111Met som medfører næsten ren kardiel amyloidose (9-11); der er omkring 30 patienter og et mindre antal raske genbærere. Penetransen af p.Leu111Met er tæt på 100%; ubehandlet progredierer sygdommen hurtigt og medfører svært hjertesvigt og død indenfor et par år. Der er endvidere beskrevet en række andre TTR genvarianter. Da naturhistorie og spektrum af organinvolvering er meget forskellig for de enkelte varianter, er det vigtigt at kende til naturforløbet for den pågældende variant med henblik på opfølgnings- og behandlingsstrategi.

Mistanke om kardiell amyloidose og hvem der skal udredes

Symmetrisk og biventrikulær hypertrofi (LV-tykkelse ≥12 mm) er det typiske fund der rejser klinisk mistanke om kardiell amyloidose (12). Aflejringen af amyloid fører også til andre karakteristiske kardielle og ekstrakardielle manifestationer, såkaldte røde flag (figur 1). Tilstedeværelse af røde flag øger mistanken om kardiell amyloidose og dermed indikation for udredning. Røde flag kan være mere eller mindre specifikke, og kan debutere mange år inden der kan påvises amyloidaflejring i myokardiet. Nogle røde flag er stærkere associeret til kardiell amyloidose, og bør derfor vægtes højere end andre (bilateralt karpaltunnelsyndrom, hjertesvigt med disproportional høj NT-proBNP, uforklaret højre ventrikel hypertrofi/dysfunktion og EKG med low voltage/ lav QRS amplitude i forhold til LV-tykkelse).

Der er indikation for udredning af kardiell amyloidose ved: LV-tykkelse ≥12mm + ≥1 rødt flag.

Diagnostiske kriterier for kardiell amyloidose

AL amyloidose

Udelukkelse af AL-amyloidose kræver normale hæmatologiske undersøgelser (serum frie lette kæder [FLC] inklusiv kappa:lambda-ratio, serum og urin protein elektroforese med immunofiksation [SPIE, UPIE]). Screening for M-komponent ved elektroforese uden immunofiksation er ikke tilstrækkelig. Kombinationen af FLC, SPIE og UPIE analyse giver næsten 100% sensitivitet for identifikation af AL amyloidose (13). Forekomst af monoklonalt protein i serum eller urin er abnormt, og bør altid konfereres med hæmatolog. Afvigelser i FLC kan være normalt hos patienter med nedsat nyrefunktion grundet reduceret renal udskillelse af lette kæder, men afvigelser bør konfereres med hæmatolog. (Tabel 1: Hæmatologiske undersøgelser).

ATTR amyloidose

Såfremt AL amyloidose er udelukket, kan ATTR amyloidose diagnosticeres non-invasivt ved brug af ekkokardiografi/hjerte-MR i kombination med skintigrafi (99mTc-PYP, -DPD eller -HMDP).

Ekkokardiografi/hjerte-MR

Kriterier for diagnosticering af kardiell amyloidose ved ekkokardiografi og hjerte-MR er vist i Tabel 2.

Skintigrafi

ATTR amyloidose kan diagnosticeres med tæt på 100% specificitet ved skintigrafi med grad 2 eller 3 optag (14). (Tabel 3: Mulige årsager til falsk positive og falsk negative resultater ved skintigrafi). Skintigrafi skal altid inkludere SPECT/CT for at sikre radio-traceroptaget er lokaliseret til myokardiet. (Figur 2: Skintigrafi).

Genetisk udredning

Når ATTR amyloidose er bekræftet, kan genetisk udredning tilbydes med henblik på at skelne mellem ATTRv og ATTRwt, hvilket har betydning for prognosen, behandling og eventuel undersøgelse af førstegradsslægtninge. Sandsynligheden for ATTRv er lav hos mænd >80 år og kvinder >85 år. ATTRv bør mistænkes især hos kvinder, ved polyneuropati, ved øjensymptomer og hos patienter med familieanamnese. I Danmark udgør ATTRv cirka 4% af diagnosticerede ældre patienter med ATTR amyloidose og gennemsnitsalderen for patienter med ATTRv er 70 år på diagnosetidspunktet (15).

Invasiv diagnostik af kardiell amyloidose

Kardiell amyloidose (uanset form) kan diagnosticeres ved myokardiebiopsi med påvisning af amyloidaflejring. Farvning med Congorød afslører forekomst af amyloid i vævet; efterfølgende

bestemmelse af amyloidtype kan udføres med massespektrometri eller immunelektronmikroskopi (16). I få tilfælde findes morfologisk amyloid-suspekt, men Congo-negativ aflejring. Her kan massespektrometri og immunelektronmikroskopi hjælpe med identificering af aflejringen.

Kardiell amyloidose (uanset form) kan også diagnosticeres med kombination af histologisk påvisning af amyloidaflejring i væv udenfor hjertet samt karakteristiske ekkokardiografiske/hjerte-MR fund (Tabel 2). Biopsi fra ekstrakardielt væv, f.eks. abdominalt fedt, har dog lav sensitivitet for ATTR amyloidose (≈45% for ATTRv og ≈15% for ATTRwt). Ved AL amyloidose er sensitiviteten ved kombinationen af fedtbiopsi med knoglemarvsbiopsi cirka 85% (17). Negativ ekstrakardial biopsi udelukker således ikke kardiell amyloidose (14,18).

Udredningsalgoritme

Udredning ved mistanke om kardiell amyloidose bør fokusere på hurtigst muligt at udelukke/bekræfte AL amyloidose, da prognosen ved AL amyloidose er helt afhængig af rettidig hæmatologisk behandling. Initial udredning ved mistanke om kardiell amyloidose inkluderer derfor altid hæmatologiske analyser (FLC, SPIE og UPIE) i kombination med skintigrafi. Det anbefales at bestille hæmatologiske undersøgelser og skintigrafi samtidigt for ikke at forsinke diagnostikken.

Følgende 4 scenarier er mulige:

1) Negativ hæmatologi, negativ skintigrafi (grad 0 optag)

Kardiell ATTR/AL amyloidose er usandsynlig, men såfremt der fortsat er klinisk mistanke om kardiell amyloidose, kan hjerte-MR udføres inden evt. kardiell eller ekstrakardiel biopsi.

2) Negativ hæmatologi, positiv skintigrafi (grad 1-3 optag)

Såfremt optaget er grad 2-3 og lokaliseret i myokardiet er diagnostiske kriterier for ATTR amyloidose med kardiell involvering opfyldte. Ved grad 1 optag i myokardiet kræves histologisk påvisning af ATTR-aflejring (oftest myokardiebiopsi) for at stille diagnosen. Ved grad 1 optag og lav klinisk mistanke eller begrænsede behandlingsmæssige konsekvenser kan der afstås fra yderligere udredning.

3) Positiv hæmatologi, negativ skintigrafi (grad 0 optag)

AL amyloidose skal udelukkes/bekræftes. Umiddelbar henvisning til hæmatolog med henblik på videre udredning. AL amyloidose skal verificeres med biopsi, hvis det har behandlingsmæssig konsekvens. Kardiell involvering kan påvises direkte ved myokardiebiopsi eller ved biopsi fra andet involveret organ og samtidig hjerte-MR eller ekkokardiografi, der sandsynliggør kardiell involvering. AL amyloidose er en aggressiv sygdom og henvisning til hæmatolog skal ikke afvente påvisning af kardiell involvering.

4) Positiv hæmatologi, positiv skintgrafi (grad 1-3 optag)

Kan ses ved ATTR amyloidose med samtidig MGUS (monoklonal gammopati af ukendt betydning), ved AL amyloidose, eller ved samtidig tilstedeværelse af både AL amyloidose og ATTR amyloidose. Pt har kardiell amyloidose, men der bør foretages myokardiebiopsi for at afklare hvilken type. Umiddelbar henvisning til hæmatolog med henblik på at udelukke/bekræfte AL amyloidose.

Behandling

Behandling af kardiell amyloidose opdeles i to søjler; 1) symptomlindrende behandling og forebyggelse af komplikationer til grundsygdommen, 2) sygdomsmodificerende behandlinger.

Symptomlindrende behandling

Hjertesvigtsbehandling

Kardiell amyloidose er karakteriseret ved primært restriktivt hjertesvigt og, først i senere stadier, systolisk hjertesvigt. På baggrund af den restriktive patofysiologi er den klassiske sammensætning af hjertesvigtspræparater uhensigtsmæssig. Den grundlæggende behandling er loop-diuretika samt væske- og saltrestriktion med henblik på at reducere central overhydrering. Behandlingen kan evt. suppleres med thiazid eller aldosteronantagonist under hensyntagen til blodtrykket. Der bør udvises forsigtighed ved behandling med præparater der påvirker renin-angiotensinsystemet da disse kan forværre hypotension, særligt hos patienter med amyloidose-associeret autonom dysfunktion.

Behandling af arytmi

Atrieflimren er en hyppig komplikation pga. amyloidinfiltration i atrievæggen, og er beskrevet hos op til 44% (19). I lyset af den restriktive hæmodynamik med et lille, fikseret slagvolumen kræves 1) højt fyldningstryk for at bevare slagvolumen; og 2) en hurtigere hjerterytme for at bevare et tilstrækkeligt minutvolumen. Det er vigtigt at undgå aggressiv frekvenskontrol. Amiodaron tolereres almindeligvis godt og er førstevalg som antiarytmikum. Betablokkere kan hos nogle patienter anvendes i lav dosering , men tolereres ofte mindre godt i højere doser. Calciumantagonister og digoxin er generelt kontraindicerede på grund af kraftig binding til amyloidfibrillerne hvilket potenserer den farmakologiske effekt med risiko for alvorlige arytmier (20).

Kardiovertering af atrieflimren er beskrevet med vekslende succes- og recidivrate. Risikoen for intrakardielle tromber er forhøjet på baggrund af atrial dysfunktion sekundært til diastolisk dysfunktion, og antikoagulation bør iværksættes ved atrieflimren uanset CHADS-VASc score (21). Endvidere har et studie (22) vist, at intrakardiel trombe kan opstå hos patienter med kardiell amyloidose trods relevant AK-behandling, hvorfor det kan overvejes at foretage TEE forud for kardiovertering.

Der er begrænset data vedrørende lungeveneablation for atrieflimren hos patienter med kardiell amyloidose. Mindre studier har vist signifikant forhøjet recidivrisiko ved kardiell amyloidose.

På grund af amyloidinfiltration i myokardiet udvikler en del patienter betydende ledningsforstyrrelser og pacemaker skal implanteres på vanlige indikationer. Hos patienter med ATTR med høj byrde af højre ventrikelpacing er der beskrevet forværing af hjertesvigtssymptomer, hvorfor biventrikulær pacing bør overvejes hos denne patientgruppe også i fravær af vanlig CRT-indikation (23).

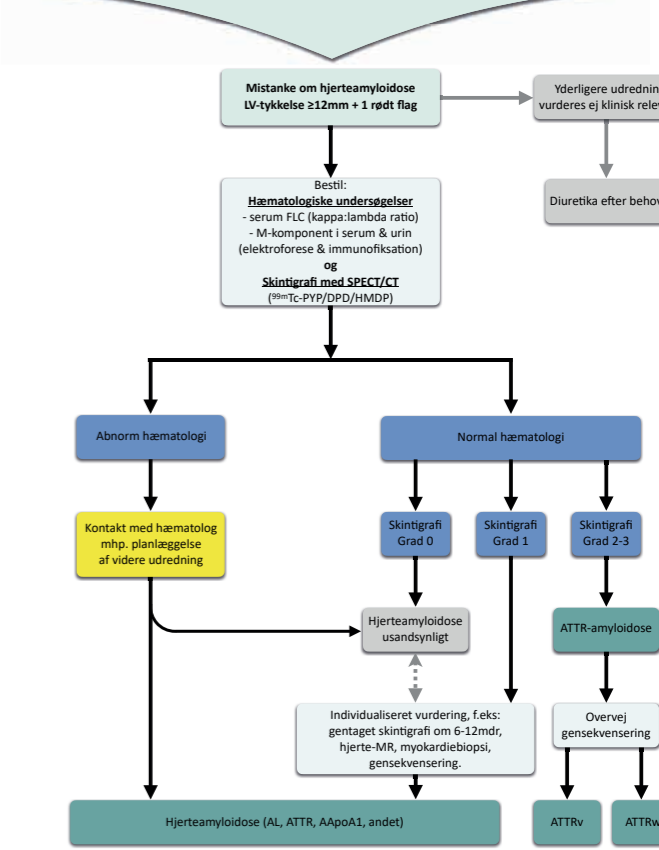
Hjerteklapsygdomme

Aortastenose er en hyppig komplikation til amyloid aflejring. Patienter med kardiell amyloidose bør tilbydes klapsubstitution på vanlig indikation(24).

Ekstrakardielle manifestationer

De forskellige typer af amyloidose kan påvirke væv og organer i forskelligt omfang og medføre mere eller mindre ekstrakardiel involvering. Som tidligere anført beror tidlig diagnosticering af amyloidose på skærpet opmærksomhed i kombination med "red flags" fra både hjerte og ekstrakardielle væv/organer. Hos patienter med påvist systemisk amyloidose er det vigtigt at sikre den rette behandling af ekstrakardielle symptomer, hvorfor det anbefales, at man i forbindelse med udredningen og opfølgning har opmærksomhed på de ekstrakardielle manifestationer.

| | | | |
|-------------|--|---|---|
| | Røde flag for hjerteamyloidose | | |
| | Ekstra-kardial | | Kardial |
| Klinisk | Symmetrisk perifer neuropati Autonom dysfunktion Periorbitale blødninger ("raccoon eyes") Macroglossia Hepatomegali med isoleret stigning af basiske forfatase Uforklaret kronisk diarré Døvhed Bilateralt karpaltunnelsyndrom Bicepseneruptur Lumbal spinalstenose Aflejring i glaslegemet Familiehistorik | Klinisk EKG Hypotension eller "bedring" af kronisk hypertension Pseudoinfarkt Low voltage / lav QRS amplitude i forhold til LV-tykkelse AV ledningsforstyrrelser | Klinisk Hypotension eller "bedring" af kronisk hypertension Pseudoinfarkt Low voltage / lav QRS amplitude i forhold til LV-tykkelse AV ledningsforstyrrelser |
| Laboratorie | Uforklaret kronisk diarré Døvhed Bilateralt karpaltunnelsyndrom Bicepseneruptur Lumbal spinalstenose Aflejring i glaslegemet Familiehistorik Nefrotisk syndrom Non-diabetisk proteinuri | Laboratorie Abnormt forhøjet NT-proBNP i forhold til graden af hjertesvigt Ekkokardiografi "Granular sparkling" af myokardiet Hypertrofi af højre og venstre ventrikel Fortykkede hjerteklapper Perikardieffusion | Laboratorie Abnormt forhøjet NT-proBNP i forhold til graden af hjertesvigt Ekkokardiografi "Granular sparkling" af myokardiet Hypertrofi af højre og venstre ventrikel Fortykkede hjerteklapper Perikardieffusion |
| | | Hjerte-MR | Hjerte-MR |
| | | | Reduseret longitudinal strain med "apical sparing" Subendokardial late gadolinium enhancement Forhøjede native T1-værdier Øget ekstracellulær volumen Abnorm gadolinium kinetik |
| | Adapteret fra Garcia-Pavia et al. [1] | | |



Sygdomsmodificerende behandlinger

AL amyloidose

Behandlingen foregår i hæmatologisk regi og er rettet mod de klonale celler, der producerer de lette kæder. Den kardiologiske behandlingsdel består af vurdering ved diagnose og ved mistanke om organprogression med evaluering af omfanget af kardiell involvering og stillingtagen til behov for diuretika, håndtering af eventuelle rytmeforstyrrelser og behov for AK-behandling.

ATTR amyloidose

Transthyretinstabilisatorer

Tafamidis er en specifik stabilisator af transthyretinproteinet. I ATTR-ACT studiet var behandling med tafamidis hos både ATTRwt og ATTRv patienter forbundet med 30% mortalitetsreduktion over en 30 måneders behandlingsperiode (25). Tafamidis er i Danmark tilskudsberettiget til behandling af ATTRv i NY-HA-klasse I og II for patienter med forventede alvorlige forløb, hvor levertransplantation tidligere har været behandlingspraksis, og patienter, hvor hjertetransplantation eller kombineret lever/hjertetransplantation overvejes indenfor en kortere år-række. Hjerteinvolvering skal være dokumenteret ved myokar-

diebiopsi. Der gives ligeledes tilskud til patienter med arvelig TTR-nerveamyloidose (FAP), men ikke til ATTRwt. Acoramidis (AC10), der ligeledes er en transthyretin-stabilisator, har vist positive resultater i et nyligt præsenteret fase 3 studie hos patienter med symptomatisk ATTR-kardiomyopati (ATTRibute-CM Trial), men er endnu ikke markedsført (26).

Nye lægemidler

Der er flere nye lægemidler i afprøvning. Transthyretinsyntesehæmmerne patisiran, vutrisiran, inotersen og eplontersen reducerer TTR-produktionen i leveren ved at 'slukke' for genet (siRNA)(30). Både patisiran og inotersen er godkendt i EU til behandling af patienter med ATTRv med polyneuropati (med eller uden kardiell involvering). Endvidere pågår der fase 1 studier med monoklonale antistoffer målrettet TTR amyloidfibriller der dermed kan elimineres via fagocytter samtidig med at de fysiologiske TTR-tetramerer efterlades urørte (27). Endelig har et proof-of-concept studie vist, at CRISPR-teknologi har potentiale til at blive en kommende behandlingsmulighed (28).

Levertransplantation

Hos patienter med progredierende ATTRv, både med primær polyneuropati og senere hjerteinvolvering eller med primær hjerteinvolvering, har levertransplantation i årtier været den eneste behandlingsmulighed. Selvom levertransplantation fjerner den primære kilde til muteret TTR, kurerer behandlingen ikke patienten, idet 40% (afhængig af genotypen) fortsætter med at afleje normal transthyretin i det mutante amyloid. Dette medfører progredierende hjertesvigt og behov for hjertetransplantation indenfor nogle år. På grund af denne fortsatte amyloidaflejring efter levertransplantation forlades denne behandling nu internationalt til fordel for medicinske sygdomsmodificerende behandlinger (tafamidis, patisiran), men dette er endnu ikke en mulighed i Danmark pga. tilskudsstatus.

Opfølgning

ATTRwt amyloidose

Patienter med ATTRwt er en heterogen gruppe af overlevende ældre patienter med vekslende komorbiditet og varierende kardielle manifestationer med spænd fra asymptomatisk til terminalt hjertesvigt. Stadieinddeling af patienter med amyloidose er vigtigt med henblik på risikostratificering samt optimal behandling og bør indgå ved hver kliniske kontrol. Det anbefales at anvende UK National Amyloidosis Centre (NAC) stadieinddelingen (se faktaboks 1) mhp. fastsættelse af kontrolintervaller. Uanset NAC-stadie anbefales til hver kontrol EKG og biokemi inkl. NT-proBNP og troponin samt efter behov, ekkokardiografi og holtermonitorering.

Den første vurdering efter diagnosen bør altid foregå på højt specialiseret enhed, alternativt hos læge med særlig viden om amyloidose. Der anbefales EKG, biokemi inkl. troponin og NT-proBNP, 24 timers holtermonitorering og ekkokardiografi. Ved den første vurdering informeres patienten om sygdom, behandlingsmuligheder og prognose. Desuden foretages medicingennemgang og -optimering, samt screening for ekstrakardielle manifestationer. Ud fra en samlet vurdering af patientens NAC stadie, komorbiditet og alderssvækkelse foretages en risikostratificering og fastsættelse af kontrolinterval.

Patienterne skal informeres om symptomer og tegn på sygdomsprogression, således at de kan erkende og

reagere på forværring i sygdommen. Som øvrige hjertesvigtspatienter bør patienter med kardiell amyloidose tilbydes tilknytning til hjertesvigtssygdomsklinik, alternativt dedikeret amyloidoseklinik, med mulighed for telefonisk kontakt ved behov for justering af vanddrivende behandling, håndtering af arytmi-problemer eller behov for pleuracentese med det formål at optimere patientbehandling og undgå unødvendige indlæggelser.

Fleere parametre er forbundet med progression i ATTR amyloidose, herunder faldende funktionsniveau, aftagende livskvalitet, stigende biomarkører og forværring af billeddiagnostiske parametre. NAC stadieinddelingen er den eneste model der prædikerer overlevelse igennem hele sygdomsforløbet for både ATTRv og ATTRwt patienter (29). Median overlevelse i stadie I, II og III er rapporteret som henholdsvis 69,2 måneder, 46,7 måneder og 24,1 måneder (30).

Det er vigtigt at erkende progression af sygdommen idet der kan være behov for medicinjusteringer (f.eks. øgning af diuretikadosis), interventioner (f. eks aortaklapsubstitution), fremskyndede undersøgelser (f. eks. holtermonitorering ved mistanke om atrieflimren eller AV-blok) og fremadrettede kortere opfølgingsintervaller.

Palliation

Symptomerne på ATTRwt kan variere fra minimalt til fremskredent hjertesvigt, og er ofte kombineret med tiltagende alderssvækkelse, anden betydelig komorbiditet og polyfarmaci. Eftersom ATTRwt er en fremadskridende sygdom vil tilstanden over tid medføre øget symptombyrde, nedsat livskvalitet og behov for støttende tiltag. Derfor anbefales det ud fra en samlet vurdering, og uanset NAC klasse, at man løbende vurderer behovet for en tidlig palliativ indsats, som afhængigt af lokale forhold kan foregå som et samarbejde med egen læge, lokalsygehus, hjertesvigt- eller dedikeret amyloidoseklinik alternativt palliativ enhed.

ATTRv amyloidose

Kontrolforløb og hyppighed afhænger af genotypen. Patienter med ATTRv bør følges på højt specialiseret enhed hos læge med særligt kendskab til det typiske kliniske forløb for genotypen. Som tidligere beskrevet er langt den hyppigste ATTRv kardiomyopati i Danmark Leu111Met med konvertering fra atypisk bærer til de første tegn på kardiell amyloidose i alderen 40-58 år. Fra 40-års alderen følges patienterne med kontroller hver 6. måned med EKG, ekkokardiografi samt biokemi inkl. troponin og NT-proBNP. Ved tegn på konvertering fra rask genbærer til syg (fald i GLS og/eller stigning i biomarkører) foretages myokardiebiopsi.

Ekstrakardiell amyloidose, f.eks i knoglemarv/bindevæv/hud men uden påvist kardiell amyloidose

Patienter bør henvises til kardiolog med erfaring med kardiell amyloidose og her kan der lægges et individuelt undersøgelsesprogram, eks EKG og ekkokardiografi hvert andet år.

Asymptomatiske bærere af ATTRv amyloidose:

Asymptomatiske genbærer ATTRv kan inddeles i 2 grupper; 1.gradsslægtninge til patient med påvist ATTRv og personer, som har fået påvist ATTR-genvariant i forbindelse med anden genetisk udredning.

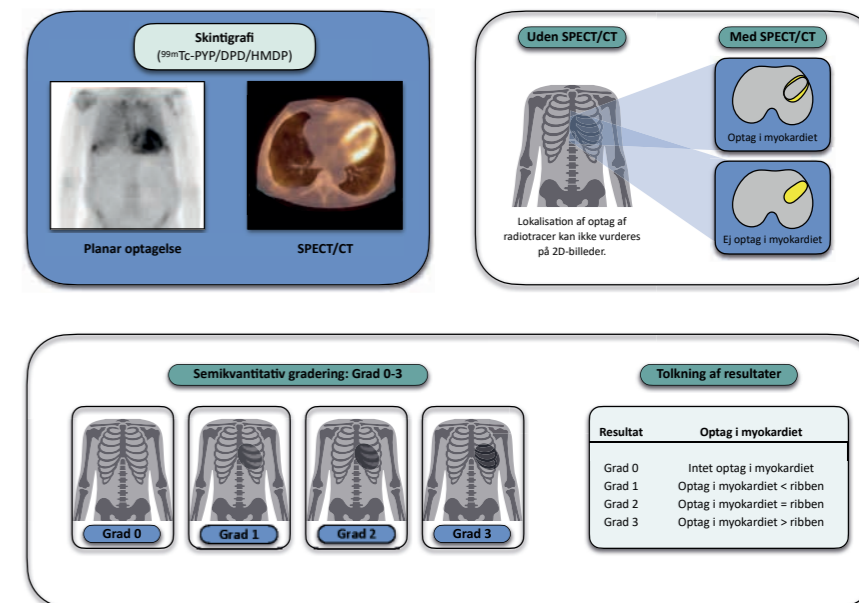
Den videre opfølgning bør fastlægges i samarbejde med hjertemedicinsk arvlinik og genetisk afdeling. Opfølgning afhænger af den specifikke variant, herunder hvordan denne typisk manifesterer sig (f.eks. kardielt, neurologisk eller med mixed fænotype), forventede sygdomspenetration og ved hvilken alder den forventede fænotype vil vise sig klinisk. Endelig lægges vægt på en udførlig anamnese og klinisk vurdering med fokus på symptomer og objektive tegn set i relation til probanden eller andre sygdomsramte slægtninge.

Der anbefales som minimum udredning med EKG, ekkokardiografi, samt biokemi inkl. troponin og NT-proBNP, og hvis der er symptomer eller abnorme fund, eventuelt supplerende skintigrafi og/eller MR-skanning af hjertet. Hvis der er tegn på neurologisk involvering, f.eks. perifer neuropati, autonom dysfunktion eller karpaltunnel-syndrom, bør patienten henvises til neurolog med særlig viden om amyloidose med henblik på om der kan tilbydes specifik sygdomsmodificerende behandling.

Hvis der ikke findes tegn på ATTR anbefales opfølgning hvert 3.-5. år, så længe der ikke er symptomer, før hvis der skulle opstå symptomer og med hyppigere interval, når patienten nærmer sig det forventede tidspunkt for sygdomsdebut. Alle asymptomatiske genbærere skal derfor informeres om de almindelige sygdomstegn, og instrueres i at henvende sig med henblik på fremskyndet kontrol ved nyttilkomne symptomer.

AL amyloidose

Patienter med kardiell AL amyloidose behandles primært i hæmatologisk regi, men i tæt samarbejde med kardiologisk afdeling. Ved den første kardiologiske vurdering



anbefales EKG, ekkokardiografi, biokemi inkl. NT-proBNP og troponin, samt eventuel holtermonitorering (ved abnormt ekg og/eller arytmi-symptomer). Efterfølgende anbefales rutinekontrol med EKG, ekkokardiografi, biokemi inklusive NT-proBNP og troponin, samt eventuel holtermonitorering hver 6.-12. måned så længe der pågår aktiv behandling. Ved hæmatologisk remission og kardielt respons anbefales kontrol hver 12. måned i endnu 2-3 år og afslutning kan herefter overvejes ved stabile forhold og normal/lav stabil NT-proBNP og troponin.

Hvis der ved den første kardiologiske vurdering ikke findes tegn på kardiell involvering kan patienten som udgangspunkt afsluttes til fortsat behandling og opfølgning af AL amyloidose på hæmatologisk afdeling (højt specialiseret enhed). Ved tilkomst af kardielle symptomer og/eller tegn på progression af AL amyloidose bør patienten henvises til fornyet kardiell vurdering

| Stadie | Opfølgning |
|--|---|
| NAC stadie 1 (NT-proBNP ≤3000 ng/L og eGFR ≥ 45 ml/min) | Patienter i NAC stadie 1 forventes at udvikle kardielle manifestationer indenfor en kort årrække, hvorfor der anbefales kontrol hver 12. måned. |
| NAC stadie 2 (enten NT-proBNP >3000 ng/L eller eGFR < 45 ml/min) | Patienter i NAC stadie 2 har som oftest symptomer og/eller øget risiko for komplikationer, f.eks. bradyarytmi, som kræver pacemaker eller episoder med inkompensation der kræver tættere kontrol. Der anbefales kontrol hver 6. – 9. måned. |
| NAC stadie 3 (NT-proBNP >3000 ng/L og eGFR < 45 ml/min) | Patienter i NAC stadie 3 har forventet kort restlevetid og bør tilbydes kontrol med henblik på optimering af symptomlindrende behandling og øvrige palliative tiltag, f.eks. hver 4.-6. måned. |
| Som udgangspunkt anbefales det, at patienter med kardiell amyloidose følges på højt specialiseret enhed, alternativt hos læge med særlig viden om amyloidose. Man kan i forløbet overveje, om patienterne kan overgå til kontrolforløb på lokalsygehus i form af "Shared Care" mellem dedikeret læge på lokalsygehus og den højt specialiserede amyloidoseenhed. | |

TABEL 1

| Test ^a | Hvad undersøges? | Mest sensitiv for | Referenceområde |
|-------------------|--|--|---|
| SPIE | Forekomst af monoklonalt protein i serum | Bekræfter produktion af klonalt immunoglobulin | Ingen monoklonale proteiner til stede |
| UPIE | Forekomst af monoklonalt protein i urin | Bekræfter produktion af klonale lette kæder | Ingen monoklonale proteiner til stede |
| Serum FLC | Ratio af kappa og lambda kæder i serum | Detekterer produktion af klonale lette kæder (ratio som kraftigt afviger fra 1:1 indikerer klonalitet) | Freelite: 0.26-1.65 ^b N Latex: 0.53-1.51 ^c |

SPIE: serum protein elektroforese med immunofiksation, UPIE: urin protein elektroforese med immunofiksation, FLC: frie lette kæder (kappa og lambda).

a: såfremt en eller flere af disse test er abnorme kan skintigrafi ikke bruges til at diagnosticere ATTR-amyloidose.

b: afhængig af nyrefunktion. Ved normal SPIE & UPIE kan kappa/lambda ratio op til 2.0 hos patienter med eGFR ≤ 45mL/1.73m2 være normalt (op til 3.1 ved dialyse).

c: korrektion for nyrefunktion er ikke tilgængeligt

Adapteret fra: Garcia-Pavia et al. (5)

TABEL 2**Kriterier for diagnostik af kardiell amyloidose ved ekkokardiografi og hjerte-MR****Ekkokardiografi****Uforklaret LV tykkelse (≥12mm) plus 1 eller 2****1. Karakteristisk ekkokardiografi** (≥2 af a, b eller c skal foreligge)

- Grad 2 eller værre diastolisk dysfunktion
- Reduceret vævsdoppler s', e' og a' bølge hastigheder (<5cm/s)
- Reduceret global longitudinal LV strain (absolut værdi <-15%)

2. Multiparametrisk ekkokardiografisk score (≥8 points)

- Relativ LV vægtykkelse (IVS+PWT)/LVEDD>0.6 3 points
- Doppler E bølge/e' hastigheder >1l 1 point
- TAPSE ≤19mm 2 points
- LV global longitudinal strain absolut værdi ≤-13% 1 point
- Systolisk longitudinal strain apex til basis ratio >2.9 3 points

Hjerte-MR

Karakteristisk hjerte-MR (a og b skal foreligge)

- Diffus subendokardial eller transmural LGE
- Unormal gadolinium-kinetika
- ECV≥0.40% (styrker mistanke, men er ikke krav)

ECV: extracellulær volumen, IVS: interventrikulær septum, LGE: late gadolinium enhancement, LV: venstre ventrikel, LVEDD: venstre ventrikel end-diastolisk diameter, PWT: posterior vægtykkelse; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

a: Unormal gadolinium-kinetik: myocardial nulling sker inden eller samtidigt som nulling af intrakardielt blod.

Adapteret fra: Garcia-Pavia et al.[3]

TABEL 3**Mulige årsager til falsk positive og falsk negative resultater ved skintigrafi**

| | Årsag | Mistanke og videre udredning |
|----------------------|---|---|
| Falsk positiv | AL-amyloidose | Abnorm SPIE, UPIE eller FLC. Kræver histologisk verificering. |
| | Hydroxychloroquin kardiotoxicitet | Anamnese. Kræver histologisk verificering. |
| | AApoA1 & AApoA2 amyloidose | Samtidig nyresygdom. Genetisk udredning. |
| | ApoA4 amyloidose | Samtidig nyresygdom. Kræver histologisk verificering. |
| | Aβ2M amyloidose | Langvarig dialyse (>9 år). Kræver histologisk verificering. |
| | Radiotracer i intrakardielt blod ("blood pool") | Brug SPECT/CT for at differentiere fra optag i myokardiet. Senere optagelse. |
| Falsk negativ | Ribbensfrakturer, valvulære/annulære forkalkning. Nyligt myokardieinfarkt (<4 uger) | Brug SPECT/CT for at differentiere fra optag i myokardiet. Anamnese. Brug SPECT/CT for at detektere diffust optag i myokardiet. |
| | Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv | Samtidig neuropati. Familiehistorie. Genetisk udregning. |
| | Meget mild sygdom For sen optagelse For tidlig optagelse | Kræver histologisk verificering. Kortere optagelsesinterval Længere optagelsesinterval |

AApoA1: apolipoprotein A1 amyloidose, AApoA2: apolipoprotein A2 amyloidose, AApoA4: apolipoprotein A4 amyloidose; Aβ2M: β2-microglobulin amyloidose, AL: lette kæder amyloidose, ATTRv: hereditær transthyretin amyloidose; SPECT/CT: single photon emission computed tomography/computed tomography, SPIE: serum protein elektroforese med immunofiksation, UPIE, urin protein elektroforese med immunofiksation.

Adapteret fra: Adapteret fra: Garcia-Pavia et al. (5)

Referencer

- (1) Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, Rajkumar SV, Vachon CM, Dispenzieri A. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:465-71.
- (2) Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, Buadi FK, Hayman SR, Kapoor P, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Gonsalves W, Kourelis TV, Warsame R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Rajkumar SV, Kumar SK, Dispenzieri A. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry-Verified Typing. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:472-83.
- (3) Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012 **30**:989-95.
- (4) Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechal-ekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med* 2020 **16**:**382**:1567-8.
- (5) Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021 **42**:1554-68.
- (6) Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, Singleton A, Kiuru-Enari S, Paetau A, Tienari PJ, Myllykangas L. 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**:232-9.
- (7) González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015 **7**:**36**:2585-94.
- (8) Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuзан C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017 **7**:**38**:2879-87.
- (9) FREDERIKSEN T, GOTZSCHE H, HARBOE N, KIAER W, MELLEMGAAARD K. Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. *Am J Med* 1962;**33**:328-48.
- (10) Nordvåg BY, Husby G, Ranløv I, el-Gewely MR. Molecular diagnosis of the transthyretin (TTR) Met111 mutation in familial amyloid cardiomyopathy of Danish origin. *Hum Genet* 1992;**89**:459-61.
- (11) Svendsen IH, Steensgaard-Hansen F, Nordvaag BY. A clinical, echocardiographic and genetic characterization of a Danish kindred with familial amyloid transthyretin methionine 111 linked cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998;**19**:782-9.
- (12) Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, Kotecha T, Francis R, Hutt DF, Rezk T, Rosmini S, Quarta CC, Whelan CJ, Kellman P, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Fontana M. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017 **25**:**70**:466-77.
- (13) Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvolone M, Obici L, Casarini S, Donadei S, Albertini R, Righetti G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Moratti R, Merlini G. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain

- assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009;**55**:499-504.
- (14) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016 **133**:2404-12.
- (15) Rasmussen TB, Ladefoged BT, Dybro A, Clemmensen TS, Sorensen RH, Terkelsen AJ, Mølgaard H, Vase H, Poulsen SH. Transthyretin Gene Variants and Associated Phenotypes in Danish Patients with Amyloid Cardiomyopathy. *Cardiogenetics* 2022;**12**:1-11.
- (16) Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015;**24**:343-50.
- (17) Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2018;**93**:1169-80.
- (18) Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, Rezk T, Youngstein T, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann HJ, Fontana M, Whelan CJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017 **21**;**38**:1905-8.
- (19) Sanchis K, Cariou E, Colombat M, Ribes D, Huart A, Cintas P, Fournier P, Rollin A, CarriÃ© D, Galinier M, Maury P, Duparc A, Lairez O. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid* 2019;**26**:128-38.
- (20) Kittleston MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, Nair AP, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020 **7**;**142**:e7-e22.
- (21) Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, Syed IS, Hughes DA, Lust JA, Jaffe AS, Gertz MA, Klarich KW. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007 **20**;**116**:2420-6.
- (22) Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, Hanna M, Baranowski B, Saliba W, Jaber W. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombosis in Patients With Transthyretin Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:1473-4.
- (23) Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Baranowski B, Hanna M, Martyn M, Patel D, Trulock K, Menon V, Hussein A, Aagaard P, Jaber W, Kanj M. Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;**30**:2427-32.
- (24) Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, Katsoulis M, Hartman N, Fontana M, Pugliese F, Sabharwal N, Newton JD, Kelion A, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Menezes LJ, Hawkins PN, Moon JC. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020 **1**;**41**:2759-67.
- (25) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 **13**;**379**:1007-16.
- (26) Gillmore JD, Garcia-Pavia P, Grogan M, Hanna M, Heitner SB, Jacoby D, Maurer MS, Rapezzi C, Shah SJ, Ganju J, Katz L, Fox J, Judge D. Abstract 14214: ATTRibute-CM: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Global Phase 3 Study of AG10 in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Circulation* 140, A14214. 2019. Ref Type: Abstract
- (27) Garcia-Pavia P, Aus dem SF, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, Mercuri MF, Michalon A, Frost RJA, Grimm J, Nitsch RM, Hock C, Kahr PC, Damy T. Phase 1 Trial of Antibody N1006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023 **20**.
- (28) Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, Seitzer J, O'Connell D, Walsh KR, Wood K, Phillips J, Xu Y, Amaral A, Boyd AP, Cehelsky JE, McKee MD, Schiermeier A, Harari O, Murphy A, Kyrratsous CA, Zambrowicz B, Soltys R, Gutstein DE, Leonard J, Sepp-Lorenzino L, Lebowitz D. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021 **5**;**385**:493-502.
- (29) Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, Rowczenio D, Wechalekar A, Martinez-Naharro A, Lachmann HJ, Whelan CJ, Hutt DF, Hawkins PN, Fontana M, Gillmore JD. Disease progression in cardiac transthyretin amyloidosis is indicated by serial calculation of National Amyloidosis Centre transthyretin amyloidosis stage. *ESC Heart Fail* 2020 **13**;**7**:3942-9.
- (30) Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezk T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins PN. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018 **7**;**39**:2799-806.