NYE BEHANDLINGSPRINSIPPER FOR KARDIAL ATTR-AMYLOIDOSE

Kaspar Broch, Kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus

Oppmerksomheten rundt kardial transtyretin-amyloidose (ATTR) har økt de siste årene. Dette skyldes erkjennelse av at sykdommen er vanligere enn tidligere antatt (1) og at diagnostikken har blitt enklere (2), men først og fremst at det har kommet effektiv sykdomsmodifiserende behandling.

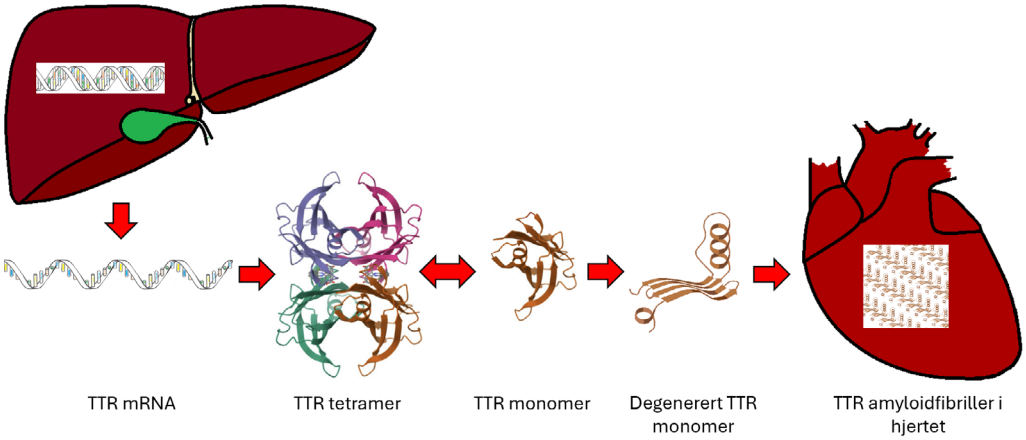
Amyloidose er en samlebetegnelse for avleiringssykdommer forårsaket av utfelling av degenerert protein. Amyloidose kan ramme en rekke organer. En rekke proteiner kan degenerere til amyloid. Amyloidosene får navn etter proteintypen som utfelles (3). Noen av amyloidosene er organspesifikke og skyldes lokal avleiring av et protein som produseres i det aktuelle organet. Andre skyldes utfelling av sirkulerende proteiner. Disse kalles «systemiske» selv om proteinet ofte bare avleires i ett eller et fåtall organer (4). Hvorfor proteintypene har ulike predileksjonssteder er delvis ukjent. Felles for proteinene som kan gi amyloidose, er at de degenererer og eksponerer et spesifikt motiv, vanligvis et såkalt betaflak (engelsk: beta pleated sheet), før de felles ut. Disse motivene stables oppå hverandre i en prosess som frigjør energi og danner svært stabile amyloidfibriller. Fibrillene hoper seg opp i det ekstracellulære rommet og danner en amorf og rigid masse rundt cellene.

Den prototypiske amyloidosen er AA-amyloidose, som skyldes avleiring av en degenert form av proteinet serum amyloid A. Serum amyloid A er et akutt fase-protein som først og fremst produseres i lever ved systemisk inflammasjon. Den gang kroniske infeksjonssykdommer og ubehandlede autoimmune sykdommer var vanlig i befolkningen, var AA-amyloidose den vanligste formen for systemisk amyloidose. Mange av de klassiske tegnene på amyloidose, som makroglossi (forstørret tunge) og periorbitale ekkymoser, er først og fremst assosiert med AA-amyloidose og er i dag sjeldne i vår del av verden (4).



Det er i all hovedsak to systemiske amyloidoser som rammer hjertet: AL-amyloidose, som skyldes avleiring av lette kjeder fra en plasmacelleklon, og ATTR-amyloidose. Lettkjedeamyloidose er en monoklonal sykdom som skyldes proliferasjon av en mutert plasmacelle. Denne plasmacelleklonen produserer et overskudd av lettkjeden i et antistoff som er unikt for den aktuelle plasmacellen. Lettkjedeamyloidose kan oppstå ved kreftsykdommen myelomatose, men AL-amyloidose kan også skyldes klonal vekst av en plasmacelle som ikke oppfyller kriteriene for malignitet. Sykdomsmodifiserende behandling omfatter cytostatika og har til hensikt å drepe plasmacelleklonen. Det er vanligvis hematologer som styrer denne behandlingen (5).

ATTR skyldes avleiring av degenerert transtyretin. Transtyretin produseres i hovedsak i leveren og sirkulerer som en tetramer bestående av fire identiske transtyretinpeptider. Disse tetramerene transporterer tyroksin og retinol (derav navnet trans-ty-retin) (6). Binding av tyroksin stabiliserer tetramerstrukturen. Når tetrameren løses opp i monomerer, kan disse monomerene foldes om og eksponere et motiv som er amyloiddannende. Slike degenererte monomerer binder seg til hverandre og danner oligomerer, som igjen settes sammen i en såkalt sterisk glidelås til uløselige amyloidfibriller (figur 1) (7). Enkelte punktmutasjoner i transtyretin akselererer denne prosessen. Personer som har slike mutasjoner, får hereditær eller



Figur 1 Fra transtyretin-gen til amyloidfibriller
Transtyretin uttrykkes først og fremst i hepatocytter, der transtyretingenet transkriberes til mRNA, som så translateres til transtyretinprotein. Transtyretin skilles ut i blodet, der det sirkulerer som en tetramer og bidrar til transport av tyroksin og retinolsyre. Etter hvert oppløses tetrameren til di- og monomerer, som så brytes ned. Monomerene kan degenerere og felles ut som amyloidfibriller i det ekstracellulære rommet. Av ukjente grunner er myokard et predileksjonssted for avleiring av ATTR-amyloid. Figuren er tegnet av forfatteren og er inspirert av tilsvarende figur i Ruberg FL et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2872-2891.

såkalt «variant type» ATTR-amyloidose (ATTRv). Avhengig av mutasjonen medfører ATTRv polynevropati og/eller kardiomyopati. De fleste pasienter med ATTR-amyloidose har imidlertid ikke mutasjon i transtyretingenet, men såkalt «villtype» amyloidose (ATTRwt). Hos disse pasientene er det avleiring av «vanlig» transtyretin som gir kardiomyopati, oftest i godt voksen alder (7).

Omdannelse av sirkulerende tetramer til di- og monomerer er det hastighetsbegrensende trinnet i dannelsen av amyloidfibriller. Det har lenge vært kjent at visse mutasjoner i transtyretingenet beskytter mot hereditær amyloidose gjennom å stabilisere tetrameren (8). En rekke småmolekylære stoffer kan også bidra til å hemme dissosiasjon av tetrameren, inkludert diflunisal, et ikke-steroid anti-inflammatorisk middel (9). En fase-2-studie fra 2014 viste at diflunisal ga mindre progresjon av polynevropati hos pasienter med ATTRv (10).

I 2010 kjøpte Pfizer opp FoldRx, et biofarmakologisk firma som nettopp hadde fått godkjent medikamentet tafamidis for bruk ved ATTRv-assosiert polynevropati. Tafamidis er et molekyl som strukturelt minner om tyroksin, men som binder seg med høyere affinitet og okkuperer tyroksins bindingssted i transtyretinet. I 2018 viste ATTRACT-studien at tafamidis reduserte død og sykehusinnleggelser på grunn av kardial amyloidose. 441 pasienter med kardial ATTRwt- eller ATTRv-amyloidose ble randomisert til behandling med 80 mg eller 20 mg tafamidis eller placebo (80 mg i denne studien tilsvarer 61 mg i tilgjengelig formulering i Norge). Primærendepunktet var sammensatt av død og sykehusinnleggelser for kardiovaskulær sykdom og ble analysert hierarkisk i form av en såkalt vinnrate (engelsk: win ratio). Pasientene var i gjennomsnitt 74 år gamle, mer enn 90 % var menn, og ¾ hadde ATTRwt. Studien viste at tafamidis ikke bare var overlegent placebo når det gjaldt primærendepunktet, men ga også en absolutt reduksjon i dødsfall på 13,4 prosentpoeng over 30 måneders oppfølging.(11) Mortalitetskurvene begynte først å dele seg etter halvannet års behandling, og i en subgruppeanalyse lot det til at pasienter i New York Heart Association (NYHA)-klasse I og II, men ikke i klasse III, hadde effekt av behandlingen.(11) Kort etter at studien ble publisert, ble medikamentet godkjent for bruk ved kardial

ATTR-amyloidose i USA og Europa, men på grunn av høy pris og langvarige forhandlinger ble ikke medikamentet omfattet av refusjonsordningen i Norge før i 2022, og da på H-resept.(12)

Tafamidis kan bare forskrives av kardiolog med erfaring i behandling av ATTR-amyloidose ansatt ved kardiologisk enhet med kompetanse på behandling for denne pasientgruppen. Pasienten må ha sikkert påvist ATTR-kardiomyopati, være i NYHA klasse I-II og ha minimum 18 måneders forventet levetid (12). Medikamentet gis som én tablett à 61 mg daglig. Basert på studier og klinisk erfaring er medikamentet godt tolerert: Vi har sett ett tilfelle av mildt utslett som kanskje kan være medikamentutløst, ellers ingen sikre bivirkninger. Det er viktig å informere pasienten om at de ikke kan forvente noen *bedring* i tilstanden, men at medikamentet i beste fall stabiliserer sykdommen og hindrer progresjon.

I 2023 ble ATTRIBUTE-studien presentert på European Society of Cardiology-kongressen. Studien ble publisert i januar 2024 (13). I denne studien ble akoramidis, en annen stabilisator av transtyretintetrameren, testet mot placebo hos pasienter med kardial ATTRv- eller ATTRwt-amyloidose. Primærendepunktet besto av død, transplantasjon eller implantasjon av bærbar hjertepumpe, innleggelse for kardiovaskulær sykdom, endring i NT-proBNP eller endring i 6 minutters gangtest. Komponentene i endepunktet ble analysert i hierarkisk rekkefølge. 632 pasienter ble randomisert 2:1 til akoramidis eller placebo. Gjennomsnittsalder var 77 år, ca. 90 % var menn og 90 % hadde ATTRwt. Av 611 pasienter som inngikk i primærendepunktet, var det 17,5 % som hadde blitt satt på tafamidis i løpet av studien. ATTRIBUTE-studien hadde positivt primærendepunkt med en vinnrate på 1,8 ($p < 0,001$), og komposittendepunktet død og innleggelser for kardiovaskulær sykdom gikk også i favør av akoramidis, mens det ikke var sikker effekt på totalmortalitet alene (13). Mortaliteten i placebogruppen var betydelig lavere i ATTRIBUTE enn i ATTRACT-studien, som tyder på at pasientene var friskere eller får bedre standardbehandling i dag.

Som det kommer frem av figur 1, er det mange trinn fra transtyretingenet til dannelsen av amyloidfibriller. Transtyretin er ikke et essensielt protein. I og med at proteinet i all hovedsak produseres i lever og ikke er nødvendig for kroppens funksjon, har det derfor vært utført flere studier som tar sikte på å redusere produksjonen av transtyretin. Såkalte «small interfering» RNA-molekyler (siRNA) virker gjennom å bryte ned mRNA-molekyler og dermed hemme translasjon av spesifikke gener (14). De små, dobbelttrådete RNA-molekylene må «pakkes inn» i lipidpartikler for ikke å bli brutt ned i blodet og administreres som subkutane injeksjoner. Patisiran er et siRNA som har homolog struktur med TTR mRNA og derfor hemmer produksjon av transtyretin. Patisiran var det første siRNA-preparatet som ble godkjent av USAs Food and Drug Administration for terapeutisk bruk hos mennesker. I APOLLO-studien viste forfatterne at Patisiran reduserte konsentrasjonen av sirkulerende transtyretin med 81 % og hindret forverring av polynevropati hos pasienter med ATTRv. Et bifunn var at medikamentet førte til mindre økning i tykkelsen av interventrikulærseptum og lavere NT-proBNP) (15).

Alnylam, firmaet som utviklet patisiran (16), har siden utviklet en modifisert siRNA-variant, vutrisiran, som kan doseres med tre måneders intervall. I HELIOS-B-studien ble 655 pasienter med kardial ATTR-amyloidose randomisert til 25 mg vutrisiran eller placebo subkutant hver 3. måned. Primærendepunktet, sammensatt av død uansett årsak og kardiovaskulære hendelser, inntraff sjeldnere i gruppen som ble randomisert til vutrisiran (hasardrate 0,72; 95 % konfidensintervall 0,56 til 0,93; $p=0,01$). Dette til tross for at 40 % av pasientene allerede sto på tafamidis ved studiestart og ytterligere 22 % begynte med tafamidis i løpet av studien. I HELIOS B var gjennomsnittsalder 77 år, 90 % av pasientene var menn, og bare 11 % hadde ATTRv. Median NT-proBNP ved oppstart var ca 2000 ng/l. Det var ingen tegn til heterogenitet i undergrupper, heller ikke mellom pasienter i NYHA-klasse I/II og pasienter i NYHA-klasse III (17). Som i ATTRACT-studien, skiller ikke Kaplan-Meyer-kurvene seg før etter flere måneders behandling, som kan tyde på at effekten av transtyretinreduksjon ikke manifesterer seg

i gevinst på kliniske hendelser før etter noe tid (17)

Antisense oligonukleotider hemmer translasjon av proteiner på lignende vis som siRNA. Inotersen (18) og eplontersen (19) er to antisense oligonukleotider som reduserer plagene ved ATTRv-polynevropati. Eplontersen er under utprøving i en fase III-studie hos pasienter med kardial ATTR-amyloidose (NCT04136171).

I 2020 fikk Emmanuelle Charpentier og Jennifer Doudna Nobelprisen i medisin for sitt arbeid med «clustered regularly interspaced short palindromic repeats» (CRISPR)-teknologi (20). CRISPR er korte palindromsekvenser i bakterielt DNA. Disse sekvensene brukes til å ødelegge bakterofag-DNA ved hjelp av «CRISPR associated proteins» (Cas).(21) Ett av disse kalles Cas9. Cas binder en RNA-palindromsekvens og en RNA-sekvens som er homolog til en del av bakterofag-DNA og ødelegger dette DNA'et. Ved å bytte ut den bakterofag-homologe sekvensen med en annen nukleotidsekvens, kan CRISPR-Cas9-teknlogi brukes til å «klippe ut» et uønsket gen (21). ATTR-amyloidose er en av de første tilstandene der CRISPR-Cas9-teknologi har vært forsøkt benyttet i terapeutisk øyemed.

I 2021 publiserte Julian Gillmore og kolleger en studie i New England Journal of Medicine der seks pasienter med ATTRv ble behandlet med NTLA-2001, et medikament som består av en lipidmicelle med et transtyretingen-homologt RNA -molekyl og et mRNA som koder for Cas9. Partikkelen tas opp av leveren, Cas9 translateres og binder seg til RNA-molekylet som styrer komplekset til transtyretingenet, og transtyretingenet fjernes fra hepatocytten. Behandlingen medførte en doseavhengig reduksjon i sirkulerende transtyretin på 47–96 % (22). Firmaet bak medikamentet, Intellia, har igangsatt en klinisk fase III-studie med kliniske endepunkter, kalt Magnitude (clinicaltrials.gov NCT06128629). Norge bidrar med pasienter i denne studien fra og med 2025.

Marianna Fontana, som jobber med kardiologisk bildediagnostikk ved Kings College i London, oppdaget at en av pasientene med kardial ATTR-amyloidose spontant fikk nesten fullstendig reversering av den kliniske fenotypen. Etter gjennomgang av 1663 pasienter fant hun to andre pasienter med tilsvarende utvikling. Gjennom et omfattende translasjonelt arbeid avdekket hun og kollegene at disse tre pasientene hadde utviklet antistoffer mot ATTR-fibriller, og at disse antistoffene var i stand til å reversere kardial ATTR-amyloidose i forsøksdyr (23). Det pågår nå flere studier med antistoffer rettet mot å bryte ned ATTR-fibriller. Firmaet Neurimmune utviklet et medikament kalt NI006, som er et rekombinant, monoklonalt antistoff som binder seg til TTR-amyloidfibriller, men ikke normalt foldet transtyretin. I en fase-I-studie ble 40 pasienter med hjertesvikt på grunn av ATTR-amyloidose randomisert 2:1 til infusjoner med NI006 eller placebo (24). Primærendepunktet var pasientsikkerhet, som ikke syntes å bli kompromittert. Studien viste også at i den aktive armen var det reduksjon i kardialt opptak av radiaktivt merket bisfosfonat, som vanligvis binder seg til TTR-amyloid i hjertet. Dessuten fikk pasientene som ble randomisert til NI006 fall i NT-proBNP og troponin T (24). Alexion/AstraZeneca har overtatt videre utvikling av dette stoffet, som nå prøves ut i en fase III-studie (clinicaltrials.gov NCT06183931) der tre norske sykehus deltar. NovoNordisk har pågående studier med et annet antistoff, kalt NNC6019-0001 (clinicaltrials.gov NCT05442047 og NCT06260709).

Frem til 2022 hadde vi ikke annet enn symptomatisk behandling å tilby pasienter med kardial ATTR-amyloidose. Behandlingen besto i hovedsak i justering av diuretika, pacemakerimplantasjon ved bradykardi og antikoagulasjon ved atrieflimmer. Prognosen var dårlig. I løpet av de neste årene vil vi sannsynligvis få et bredt utvalg av sykdomsmodifiserende medisiner som hemmer dannelsen av transtyretinfibriller eller fører til nedbryting av disse. Avhengig av resultater av pågående studier og pris på medikamentene, vil vi i fremtiden kunne skreddersy behandling til pasienter med kardial ATTR-amyloidose basert på genotype, sykdomsstadium og medikamentenes bivirkningsprofil. Fordi sykdommen fremdeles er relativt sjelden og mange av medikamentene under utvikling er biokjemisk komplekse, vil behandlingen sannsynligvis bli svært dyr. Imidlertid kan vi forvente

et betydelig prisfall på stoffene som stabiliserer transtyretintetrameren. Disse stoffene er småmolekylære, og i nær fremtid vil det antakelig bli konkurranse mellom ulike produsenter.

Referanser

1. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiol 2021; 6: 1267–74.
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. 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.
3. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN et al. A primer of amyloid nomenclature. Amyloid 2007; 14: 179–83.
4. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. J Intern Med 2021; 289: 268–92.
5. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J 2021; 11: 97.
6. Sanguinetti C, Minniti M, Susini V et al. The journey of human transthyretin: synthesis, structure stability, and catabolism. Biomedicines 2022; 10.
7. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac amyloidosis due to transthyretin protein: a review. JAMA 2024; 331: 778–91.
8. Hammarström P, Schneider F, Kelly JW. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. Science 2001; 293: 2459–62.
9. Adamski-Werner SL, Palaninathan SK, Sacchettini JC et al. Diflunisal analogues stabilize the native state of transthyretin. Potent inhibition of amyloidogenesis. J Med Chem 2004; 47: 355–74.
10. Berk JL, Suhr OB, Obici L et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 310: 2658–67.
11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007–16.
12. Tafamidis (Vyndaqel) – Indikasjon II: Nye Metoder; 2022 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/tafamidis-vyndaqel-indikasjon-ii].
13. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2024; 390: 132–42.
14. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. Nature 2001; 411: 494–8.
15. 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.
16. Coelho T, Adams D, Silva A et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2013; 369: 819–29.
17. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. N Engl J Med 2025; 392: 33-44. .
18. 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.
19. Coelho T, Marques W, Jr., Dasgupta NR et al. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. JAMA 2023; 330: 1448–58.
20. A Nobel Prize for genetic scissors. Nat Mater 2021; 20: 1.
21. Hille F, Richter H, Wong SP et al. Thebiology of CRISPR-Cas: bBackward and forward. Cell 2018; 172: 1239–59.
22. Gillmore JD, Gane E, Taubel J et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2021; 385: 493–502.
23. Fontana M, Gilbertson J, Verona G et al. Antibody-associated reversal of ATTR amyloidosis-related cardiomyopathy. N Engl J Med 2023; 388: 2199–201.
24. 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: 239–50.