

# Nationella riktlinjer för systemisk amyloidos

Gemensamt utfärdade av NHV-enheterna i Umeå,  
Stockholm och Uppsala

# Innehållsförteckning

<b>Gemensamt utfärdade av NHV-enheterna i Umeå, Stockholm och Uppsala</b>	<b>1</b>
<b>1. Bakgrund</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Definition</b>	<b>2</b>
Förtydliganden till definitionen	2
Avgränsningar till definitionen	2
<b>1.2 Tillståndsinnehavare</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Differentiering av NHV-enheter</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Utvecklingsarbete</b>	<b>3</b>
<b>2. Systemisk amyloidos</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Transtyretinamyloidos</b>	<b>3</b>
ATTRv-amyloidos	3
ATTRwt-amyloidos	4
<b>2.2 AL-amyloidos</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Övrig systemisk amyloidos</b>	<b>4</b>
<b>3. Diagnostik</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Vävnadsdiagnostik</b>	<b>5</b>
Basal diagnostik	5
Avancerad diagnostik	7
<b>3.2 Genetisk utredning</b>	<b>8</b>
<b>3.3 Klinisk diagnostik</b>	<b>8</b>
ATTRv-amyloidos	8
ATTRwt-amyloidos	10
AL-amyloidos	11
Övrig systemisk amyloidos	12
<b>3.4 Oklara/komplexa fall</b>	<b>12</b>
<b>4. Diagnoskoder</b>	<b>12</b>
<b>5. Behandling</b>	<b>12</b>
<b>5.1 ATTR-amyloidos</b>	<b>13</b>
ATTRv	13
ATTRwt	14
<b>5.2 AL-amyloidos</b>	<b>15</b>
<b>5.3 Övrig systemisk amyloidos</b>	<b>15</b>
<b>5.4 Oklara/komplexa fall</b>	<b>15</b>
<b>6. Uppföljning</b>	<b>15</b>
<b>6.1 Anlagsbärare för ATTRv-amyloidos</b>	<b>15</b>
<b>6.2 ATTRv-amyloidos</b>	<b>16</b>
<b>6.3 ATTRwt-amyloidos</b>	<b>16</b>
<b>6.4 AL-amyloidos</b>	<b>16</b>
<b>6.5 Utsättning av behandling</b>	<b>17</b>
<b>6.6 Kvalitetsregister</b>	<b>17</b>
<b>Remittering</b>	<b>17</b>
<b>6.7 Remissinformation</b>	<b>17</b>
<b>6.8 Kontakt i hemregionen</b>	<b>17</b>
<b>6.9 Kontaktuppgifter</b>	<b>17</b>
<b>Referenser</b>	<b>19</b>

# 1. Bakgrund

## 1.1 Definition

Socialstyrelsen har beslutat att viss vård vid systemisk amyloidos, enligt nedan, ska utgöra nationell högspecialiserad vård (NHV). Vård enligt punkt 2b nedan, ska bedrivas vid fyra vårdenheter. Den vård som avser avancerad analys/utvärdering av vävnadsmaterial (punkt 1) ska koncentreras ytterligare till två enheter och den vård som avser handläggning av ATTRv-amyloidos (ärfdig transtyretnamyloidos, punkt 2a) ska koncentreras ytterligare till två enheter.

Följande utgör nationell högspecialiserad vård:

1. Avancerad analys/utvärdering av vävnadsmaterial av misstänkt alternativt diagnosticerad systemisk amyloidos, oavsett komplikationsgrad.
2. Utredning inför och ställningstagande till behandling, samt eventuellt genomförande av behandling och uppföljning av patienter med;
  - a) ATTRv-amyloidos, oavsett komplikationsgrad.
  - b) oklara/komplexa fall av övriga systemiska amyloidossjukdomar.

### Förtydliganden till definitionen

Med systemisk amyloidos avses exempelvis: ATTRv-amyloidos (inkl. domino-levertransplanterade), ATTRwt-amyloidos (förvärvad/äldersrelaterad transtyretnamyloidos), AL-amyloidos och AA-amyloidos.

Med oklara/komplexa fall av övriga systemiska amyloidossjukdomar menas: Diagnos som inte går att säkert fastställa (antingen amyloidosen i sig eller typen av amyloidos); Atypisk sjukdom (exempelvis ung patient, ovanligt aggressiv eller svårbehandlad sjukdom eller avvikande sjukdomsutveckling trots behandling); Misstanke om mer än en samtidig amyloidos (exempelvis AL och ATTR).

### Avgränsningar till definitionen

Utöver analys av vävnadsmaterial kan all form av vård av patienter med icke komplex systemisk amyloidos, förutom ATTRv-amyloidos, utföras regionalt.

Behandling och uppföljning av patienter med ATTRv-amyloidos och oklara/komplexa fall av övriga systemiska amyloidossjukdomar kan utföras i patientens hemregion efter överenskommelse med NHV-enhet. Vård av sköra och/eller multisjuka patienter kan, efter överenskommelse med NHV-enhet, också handläggas i patientens hemregion.

## 1.2 Tillståndsinnehavare

Följande enheter har tillstånd för NHV för systemisk amyloidos:

- Region Uppsala (undertillstånd för punkt 1 och 2b)
- Region Västerbotten (undertillstånd för punkt 1, 2a och 2b)
- Region Stockholm (undertillstånd för punkt 2a och 2b)

Tillståndet gäller från 1 juli 2024 och tills vidare.

### 1.3 Differentiering av NHV-enheter

Alla NHV-enheter har i uppdrag agera konsultativt stöd för patienter med oklara/komplexa fall av systemisk amyloidos. Region Västerbotten (Norrlands universitetssjukhus) och region Stockholm (Karolinska universitetssjukhuset) har dessutom ansvar för utredning och behandling av ATTRv-amyloidos medan region Uppsala (Akademiska sjukhuset) och region Västerbotten (Norrlands universitetssjukhus) även har ansvar för avancerad analys av vävnadsmaterial. Region Västerbotten ansvarar i första hand för patienter från Norra sjukvårdsregionen medan Stockholm och Uppsala i första hand ansvarar för övriga sjukvårdsregioner. Samtliga NHV-enheter har den personalkompetens som krävs för vården av systemisk amyloidos men enheterna har lite olika klinisk profil. I Västerbotten finns en profilering mot gastroenterologi, i Stockholm en profilering mot neurologi och i Uppsala en profilering mot klinisk patologi. Samtliga enheter har kardiologisk och hematologisk kompetens.

### 1.4 Utvecklingsarbete

NHV-enheter ska bidra till forskning och utveckling samt verka för strukturerad uppföljning och internationellt samarbete inom tillståndsområdet. Idag finns 42 kända humana amyloidproteiner, ett antal som ökar med något till några proteiner om året. Ett aktivt utvecklingsarbete, baserat både på prekliniska och kliniska studier är därför av yttersta vikt. I detta arbete ingår masspektrometrisk och antikroppsbasead analys av amyloidinhållande vävnad för att kunna hitta och diagnosticera såväl nyupptäckta som tidigare upptäckta amyloidformer. I NHV-enheternas uppdrag ingår också att identifiera och utveckla markörer och behandling för olika varianter av redan kända amyloidosformer. Det är därför absolut nödvändigt att NHV-enheter ges möjlighet att bedriva sådant utvecklingsarbete.

## 2. Systemisk amyloidos

Amyloidos är en grupp sjukdomar som kännetecknas av extracellulär inlagring av proteintrådar (amyloid) i kroppens vävnader. Amyloid bildas när ett protein av någon orsak blir instabilt och mer benäget att bilda aggregat. Sjukdomen kan vara lokaliserad till ett visst organ eller systemisk med amyloidinlagringar i flera vävnader och organ. Både förvärvade och ärftliga former av systemisk amyloidos förekommer och sjukdomen namnges utifrån det sjukdomsorsakande proteinet (prekursorproteinet). Ett fyrtiotal prekursorprotein är kända och 18 olika former av systemisk amyloidos finns beskrivna, varav åtminstone 12 är ärftliga. Nedan följer en beskrivning av de vanligaste systemiska amyloidosjukdomarna, medan lokaliserad amyloidos inte beskrivs närmare i detta dokument.

### 2.1 Transtyretinamyloidos

Transtyretinamyloidos, ATTR-amyloidos, beror på amyloidinlagringar av proteinet transtyretin (TTR) som främst produceras i levern och transporterar tyroxin och retinol i blodet. TTR produceras till viss del även lokalt i ögat och i hjärnan. ATTR-amyloidos förekommer både som en förvärvad, åldersrelaterad, sjukdom (ATTRwt-amyloidos) och som en ärftlig sjukdom (ATTRv-amyloidos). Sjukdomen är ovanlig men utgör tillsammans med AL-amyloidos (se nedan) den vanligaste formen av systemisk amyloidos.

#### ATTRv-amyloidos

ATTRv-amyloidos är en ovanlig autosomt dominant ärftlig sjukdom som är vanligare i vissa klusterområden runt om i världen. Sjukdomen beror på sjukdomsorsakande varianter i TTR-genen och globalt finns över 200 olika TTR-varianter beskrivna och majoriteten av dem ökar risken för sjukdomsutveckling [1]. I Sverige finns 17 kända TTR-varianter varav Val30Met (*p.Val50Met*)-varianten är den klart vanligaste (95 % av fallen), särskilt i trakterna kring Skellefteå i Västerbotten varför sjukdomen ofta kallas Skelleftejukan. Totalt beräknas det finnas cirka 400 patienter med ATTRv-amyloidos i Sverige, varav knappt hälften återfinns i Västerbotten. Därtill finns runt 8000

anlagsbärare i landet som på sikt riskerar att utveckla sjukdomen [2]. Sjukdomspenetransen är dock låg och ligger på 43 % vid 70 års ålder [3]. Något fler män än kvinnor drabbas av sjukdomen och omkring 30 nya fall diagnosticeras varje år. Medelåldern vid sjukdomsdebut är 62 år i Sverige och vanliga debutsymtom är känselstörningar och värk i fötterna som tecken på en perifer polyneuropati. Med tiden utvecklas en tilltagande autonom och perifer polyneuropati med symtom från bland annat armar, ben, mag-tarmkanal och urinvägar. Rytmrubbningar såsom AV-block är också relativt vanligt, liksom proteinuri och kronisk njursvikt. Dessutom löper ungefär hälften av patienterna risk att utveckla amyloid kardiomyopati med hjärtsvikt som följd, ofta med bevarad ejektionsfraktion. Vid betydande hjärtengagemang är karpaltunnelsyndrom och spinal stenos relativt vanligt. Ögonkomplikationer som glaskroppsgrumlingar och glaukom kan också uppstå på grund av den lokala produktionen av TTR i ögat. Enstaka TTR-varianter (t.ex. Tyr69His, p.Tyr89His) ger främst upphov till komplikationer från det centrala nervsystemet (CNS) såsom stroke, kramper och demens. Utan specifik behandling är överlevnaden i genomsnitt 10 år efter sjukdomsdebut och patienterna avlider ofta av malnutrition, hjärtsvikt eller infektioner [2], men sjukdomsförloppet kan variera kraftigt mellan individer.

### **ATTRwt-amyloidos**

ATTRwt-amyloidos är en åldersrelaterad sjukdom som beror på inlagringar av normalt TTR som blir mer instabil i högre ålder och mer benäget att bilda amyloid. Sannolikt bidrar också en försämrade proteinomsättning till sjukdomsutvecklingen. Sjukdomsförekomsten är ännu inte känd men intresset för ATTRwt-amyloidos har ökat på senare år tack vare bättre diagnostiska möjligheter och nya behandlingsalternativ. Enligt obduktionsstudier kan uppemot 25 % av de avlidna över 85 års ålder ha ATTR-inlagringar i sina hjärtan men hur stor andel av dessa som har kliniskt relevant sjukdom är oklart [4]. I Sverige beräknas det finnas åtminstone 1700 patienter med ATTRwt-amyloidos och hjärtsvikt [5]. Sjukdomen drabbar främst äldre män och kännetecknas av en amyloid kardiomyopati med hjärtsvikt som följd, ofta med en bevarad ejektionsfraktion. Bradyarytmier och förmaksflimmer är också vanligt. Polyneuropati verkar däremot inte vara en vanlig komplikation vid ATTRwt-amyloidos, även om karpaltunnelsyndrom och spinal stenos är relativt vanliga komplikationer som kan föregå symtomgivande hjärtsvikt med flera år. Överlevnaden vid ATTRwt-amyloidos är inte helt klarlagd men medianöverlevnaden efter diagnos anges ofta till omkring 3–5 år för patienter med ATTR-kardiomyopati och är avhängigt sjukdomsstadium vid diagnos [6]. Estimat på åldersstandardiserad överlevnad saknas dock. I en studie inkluderande patienter med ATTRwt-amyloidos i mycket tidiga stadier var medianöverlevnaden över 8 år, vilket inte skilde sig gentemot befolkningen i allmänhet [7].

## **2.2 AL-amyloidos**

AL-amyloidos är en ovanlig sjukdom som beror på en plasmacellssjukdom där klonala plasmaceller producerar lätta immunglobulinkedjor som bildar amyloid (amyloid light chain, AL). Myelom och B-cellslymfom förekommer som bakomliggande orsak men en monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS) är vanligare. AL-amyloidos är i regel inte ärftligt och, utöver ovan nämnda bakomliggande orsaker, finns inga kända riskfaktorer för sjukdomen. Den årliga incidensen är cirka 1/100 000 och män drabbas lite oftare än kvinnor. Medianåldern vid diagnos är runt 70 år. Den kliniska bilden liknar den vid ATTRv-amyloidos men sjukdomsförloppet är ofta mer aggressivt. Polyneuropati, proteinuri, njursvikt och kardiomyopati med hjärtsvikt är viktiga kliniska fynd, liksom hepatomegali, makroglossi och periorbitala hematoma som är mer patognomona för AL-amyloidos. Prognosen varierar med graden av organengagemang där amyloid kardiomyopati utgör den viktigaste prognostiska faktorn. Medianöverlevnaden varierar från några månader till flera år utan behandling.

För mer detaljerad information om AL-amyloidos hänvisas till Svenska riktlinjer för AL-amyloidos från Svensk förening för hematologi, SFHEM (<https://www.sfhem.se/riktlinjer>).

## **2.3 Övrig systemisk amyloidos**

Utöver de ovan beskrivna sjukdomarna finns ett antal andra ovanliga former av systemisk amyloidos. Av dessa hör AA-amyloidos och dialysrelaterad amyloidos till de något vanligare, medan gelsolin-,

apolipoprotein-, lysozym- och fibrinogenamyloidos hör till de ovanligare. AA-amyloidos, som främst ger njursvikt, orsakas av kronisk inflammation via akutfasproteinet serum-amyloid A och kan ses vid exempelvis fetma och familjär medelhavsfeber. Dialysrelaterad amyloidos kan uppstå efter längre tids dialys på grund av inlagring av beta-2-mikroglobulin i främst leder, ligament och skelett. Vård att nämna är också ärftlig gelsolinamyloidos som är relativt vanligt förekommande i södra Finland (Meretojas sjukdom) och ger upphov till synbesvär, kranialnervspåverkan, slapp hud (cutis laxa) och i vissa fall perifer polyneuropati [8]. I homozygota fall av gelsolinamyloidos kan njurpåverkan och njursvikt också förekomma.

## 3. Diagnostik

Grunden för all diagnostik av amyloidos är att påvisa amyloidinlagringar i en vävnadsbiopsi. Amyloiden kan sedan ofta typbestämmas vilket tillsammans med kompletterande kliniska undersökningar avgör vilken typ av amyloidos det rör sig om och vilka organ som drabbats av sjukdomen.

### 3.1 Vävnadsdiagnostik

Bukfett utgör förstahandsvalet för vävnadsdiagnostik av systemisk amyloidos [2]. I andra hand kan riktade vävnadsbiopsier tas från drabbat organ, exempelvis från hjärta, njurar eller mag-tarmkanal. Bukfetsbiopsin görs företrädesvis i lokalbedövning (ca 10 ml xylokain med adrenalin, 10 mg/ml + 5 µg/ml) med en 8 mm hudstansbiopsi (Figur 1). Ungefär 1 cm<sup>3</sup> subkutant fett med vidhängande hud behövs för analys. Såret sutureras med tre stygn för bättre läkning. Alternativt kan en liten kirurgisk fettvävnadsbiopsi tas från buken. Provet läggs sedan i fysiologisk koksaltlösning (NaCl 9 mg/ml) och skickas till Klinisk patologi, Rudbecklaboratoriet ingång C5 2tr, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala eller till Klinisk patologi, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå för analys. Bifoga en Patologiremiss med frågeställningen ”Amyloidinlagring? Typ?” tillsammans med relevant klinisk information såsom symtom, kliniska fynd, ev. M-komponent, hereditet och huruvida patienten behandlas med subkutana injektioner i buken. Om subkutan injektionsbehandling pågår är det viktigt att **inte** ta bukfetsbiopsin från detta område då flera läkemedel såsom insulin och GLP-1-analoger kan bilda lokal amyloid i injektionsområdet [9].

### Basal diagnostik

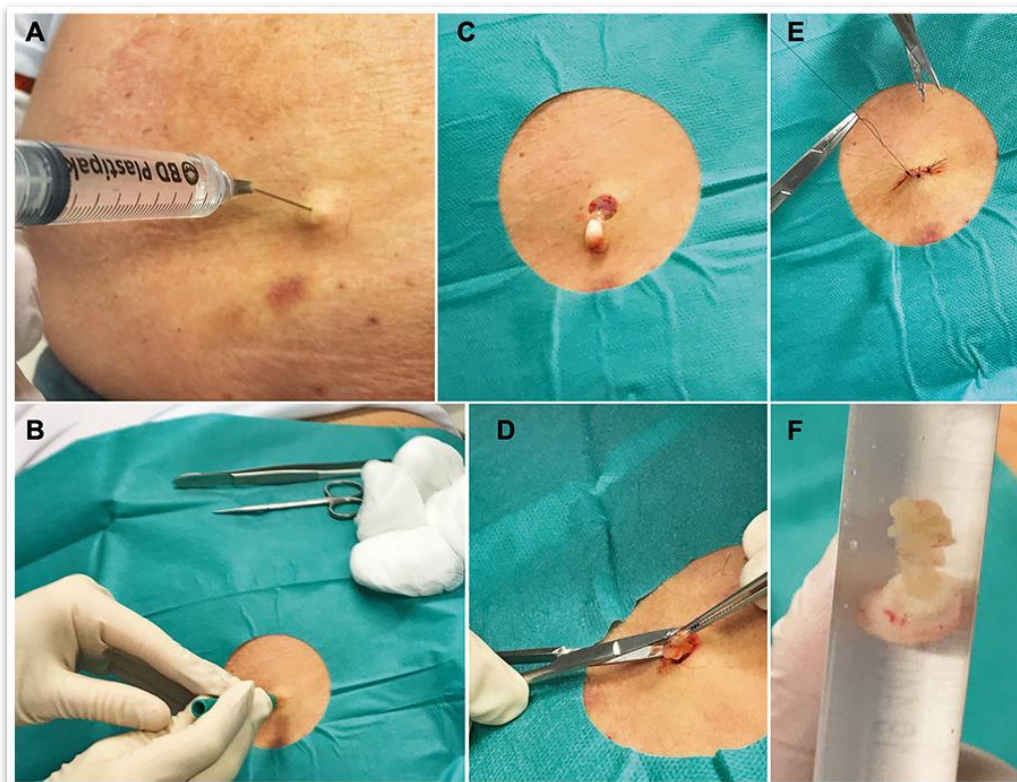
#### Kongorött

All amyloid har den gemensamma egenskapen att den binder färgen kongorött, vilken har använts i amyloiddiagnostiken sedan 1920-talet. Det förekommer även användning av andra färger såsom Thioflavin T eller S, men dessa har en sämre specificitet än kongorött. Färgning med kongorött i kombination med polarisationsmikroskopi är idag både den mest specifika och sensitiva metoden att påvisa amyloid men det är viktigt att metoden utförs på ett standardiserat sätt med adekvat utrustning och tolkas av någon med erfarenhet härav, då flera fallgropar finns (se nedan).

I det diagnostiska arbetet med amyloid eftersöks bindning av kongorött till amyloidfibrillerna, vilket ger en rödaktig infärgning som dubbelbryter i grönt eller gult i polariserat ljus. Anledningen till den karaktäristiska dubbelbrytningen är att kongoröttmolekylerna ordnas parallellt till varandra då de binder amyloidfibrillerna. Denna ordnade bindning med resulterande dubbelbrytning är en mycket amyloidspecifik reaktion, men kan teoretiskt uppstå i alla strukturer som binder kongorött på ett ordnat sätt.

Intensiteten av den kongoröda infärgningen och dubbelbrytningen hos amyloid varierar, sannolikt relaterat såväl till amyloidtyp som till hur kompakt amyloidfibrillerna ligger packade och hur fibrillerna själva är orienterade i vävnaden. Relativt nyinlagrad amyloid är oftare svagare infärgad än amyloid som varit inlagrad en längre tid [10].





*Figur 1. Bukfettbiopsi för diagnostik av amyloid. A) Efter desinfektion ges lokalbedövning med xylokain och adrenalin (10 mg/ml + 5 µg/ml). B) Biopsin tas därefter med hjälp av en 8 mm hudstans efter applikation av en steril hålduk. C) Vävnadsprovet. D) Med hjälp av sax och pincett avlägsnas extra fettvävnad. E) Såret sutureras med 3 stygn, 1 central madrassutur och 2 enstaka suturer, för bättre läkning. F) Slutgiltigt vävnadsprov bestående av hudstans och extra fettvävnad i koksalt (NaCl 9 mg/ml). Wixner m.fl. Läkartidningen. 2022;119:21202.*

### Fallgropar

Falsk positiv reaktion med kongorött förekommer sällan vid användande av lagom stark kongolösning (för recept, v.g. kontakta Klinisk patologi, Akademiska sjukhuset), men ses ibland i kompakt, kollagenrik vävnad, framför allt om kongolösningen är för stark. I alkalisk kongolösning är dock den resulterande dubbelbrytningen av infärgat kollagen snarare vit än grön-gul. Andra felkällor till falskt positiv reaktion är främmande material på glaset, exv. leddjurs kitin, svampväggar och växtdelar [10]. Vanligast bland dessa i bukfettbiopsier är fynd av dubbelbrytande delar från demodexkvalster.

Falskt negativt resultat vid kongofärgning förekommer om vävnadssnitten från inbäddat material är för tunna. En snittjocklek på 8–10 µ rekommenderas därför. Likaså kan en för stark hematoxylinfärgning av snitten dölja svagt infärgad amyloid, varför enbart mycket kort hematoxylinöppning, om någon, rekommenderas. Alkoholtvätt kan också bleka kongofärgen, varför tvätt och dehydrering av glaset endast bör utföras med koncentrerad (99–100%) etanol inför xylen och montering [10].

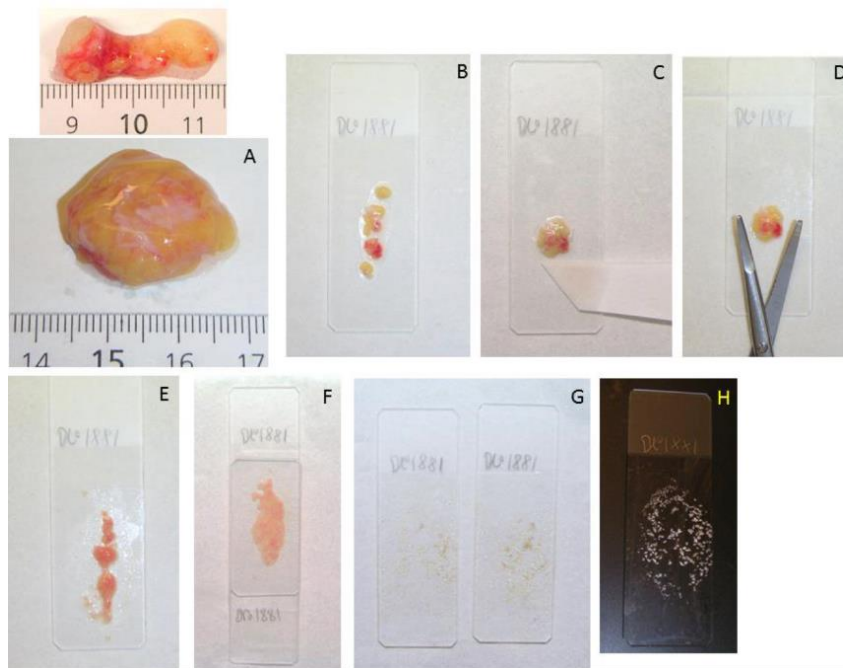
Svagt infärgad amyloid riskerar också att missas om polarisationsmikroskopet har för svag ljuskälla. För optimal amyloiddiagnostik rekommenderar vi ett mikroskop med en ljuskälla motsvarande en 100W-lampa (LED-ljus i denna styrka fungerar också utmärkt). Dessutom är det viktigt att ha bra polarisatorer och mikroskoplinsor så att ljuset släcks när polarisatorerna är korsade. Observera att monterade sidookular minskar den reella ljusstyrkan på mikroskopet.

Närvaro av amyloid i buk fett innebär oftast att systemisk amyloidos föreligger, men viktiga undantag till denna regel är lokaliserad amyloid som bildats av läkemedel som injicerats i buk fett. Idag känner man till fyra sådana läkemedel: insulin, enfurvitide, GLP 1-analog och interleukin-1-receptor-antagonist. Dessa fall har ofta mycket rikliga amyloidinlagringar, (3–4 på en skala från 0–4) och ofta

ses angränsande hemosiderin som tecken på stickkanaler. AL-amyloidosis förekommer också som lokaliserad form, inte sällan i huden.

### Diagnostik av bukfettsbiopsier

Adekvata bukfettsbiopsier som prepareras enligt nedan påvisar amyloid i de flesta fall. Analys av färskas bukfettsbiopsier har en högre sensitivitet vad gäller påvisad amyloid än formalinfixerade, paraffinbäddade och tunt snittade biopsier, där man vid den senare varianten löper en högre risk att missa sparsamma amyloidaggregat. Färskas bukfettsbiopsier hanteras enligt beskrivning illustrerad i figur 2 [11].



Figur 2. A) Färskas bukfettvävnadsbiopsier inskickade i koksaltlösning tvättas först i 0.15M NaCl med tillsats av 0.02% natriumazid. B) Representativa 1-2mm<sup>3</sup> stora bitar klipps från olika delar av fettväven (inte endast från ytan!), med fördel i anslutning till bindväv. Dessa tvättas i destillerat vatten och placeras sedan på ett objektglas (plusglas). C) Överskottsvätska suggs upp med filterpapper. D) Vävnaden fragmenteras med sax genom ca 130 klipp. E) Materialet sprids ut något på glaset. F) Ett andra glas läggs uppochned i 180° vinkel över det första glaset (etikettsdelarna undantagna). Glaset pressas sedan manuellt ihop samtidigt som överskottsvätska och fett absorberas längs kanterna. G) Glaset separeras försiktigt och torkas härefter på värmeplatta (100 °C) i 5 minuter varefter de kyls ned något inför avfettning i acetone i 2x5 minuter. H) Glaset färgas slutligen med svag kongorötlösning inför montering och undersöks i polariserat ljus.

### Avancerad diagnostik

#### Amyloidtypning

Då behandlingarna för olika amyloidosiser skiljer sig åt är det av stor vikt att korrekt amyloidtyp fastställs vid konstaterad amyloidosis. Typning av vävnadsmaterial utförs huvudsakligen genom immunhistokemi, gelelektrofores (SDS-PAGE) följt av western blot, masspektrometri eller immunelektronmikroskopi.

Immunhistokemi utförs huvudsakligen på paraffinbäddade vävnadssnitt och kan även fungera vid mycket sparsam amyloidmängd, förutsatt att amyloid finns representerat på snitten i fråga. Denna metod är starkt beroende av att tillförlitliga antikroppar finns att tillgå. Många av de kommersiellt tillgängliga antikropparna har tyvärr visat sig ha en låg specificitet varvid falskt positiv reaktion riskeras. En del av dessa har även låg sensitivitet med resulterande falskt negativ reaktion, då de ofta är framtagna för helt protein medan amyloiden ofta utgörs av klyvda fragment. Erfarenhetsmässigt har antikroppar specifikt framtagna mot amyloidfibrillprotein högst specificitet och sensitivitet.



Gelelektrofores följd av western blot-analys utförs med fördel på extrakt från kvarvarande vävnad från bukfettsbiopsier men kan även utföras på snitt från inbäddat material. Denna metod kräver dels att tillräcklig amyloidmängd (vanligen minst 1,5 på en skala från 0–4) finns i provet för att kunna visualiseras, dels att tillförlitliga antikroppar (se ovan) finns att tillgå.

Masspektrometrisk undersökning påvisar förekomst av proteiner i vävnadsextrakt, vilka jämförs med kända amyloidbildande proteiner. Närvaro av amyloidsignaturproteiner (ApoE, ApoAIV, serum amyloid P-komponent), vilka finns representerade i de flesta amyloidinlagringar, bekräftar förekomsten av amyloid i provet. Även denna metod kräver att tillräcklig mängd amyloid finns representerat i provet (helst 2 eller mer på en skala från 0–4 i material från bukfettsbiopsier) men med laserdissektion är det möjligt att riktat skära ut kongopositiva områden från snitt med mer sparsam amyloid.

Immunelektronmikroskopi påvisar närvaro av amyloidfibriller, vilka typbestäms genom guldmärkta antikroppar. Denna metod är mycket specifik, men är även den beroende av tillförlitliga antikroppar.

Således är såväl immunhistokemi som gelelektrofores och immunelektronmikroskopi avhängiga av tillförlitliga antikroppar riktade mot amyloidfibrillprotein samt tolkningsvana. Även masspektrometrisk analys kräver erfarenhet av att tolka resulterande data om förekommande proteiner, varför vi rekommenderar att amyloidtypning sköts på specialiserade NHV-enheter.

### 3.2 Genetisk utredning

Vid misstanke om ärftlig amyloidos och vid bekräftad ATTR-kardiomyopati bör en genetisk utredning genomföras. Aktuella analyser utförs på enheterna för Klinisk genetik på landets alla universitetssjukhus. Om det genetiska testet är presymtomatiskt ska det föregås av en genetisk vägledning. För genotyper med hög eller okänd penetrans och svårare sjukdomsförlopp (t.ex. His88Arg, *p.His108Arg*) bör familjerådgivning och -screening övervägas. Endast vuxna individer, 18 år eller äldre, behöver genomgå genetisk testning då ATTRv-amyloidos som tidigast debuterar i ung vuxen ålder. I första hand görs den genetiska utredningen inom patientens hemregion och frågeställningen till Klinisk genetik bör vara så specifik som möjligt, helst på gen- eller proteinnivå. Man kan antingen specifikt efterfråga bärarskap av den i slakten kända varianten eller be om en sekvensering av hela TTR-genen vid oklar hereditet. NHV-enhet kontakts vid behov av rådgivning.

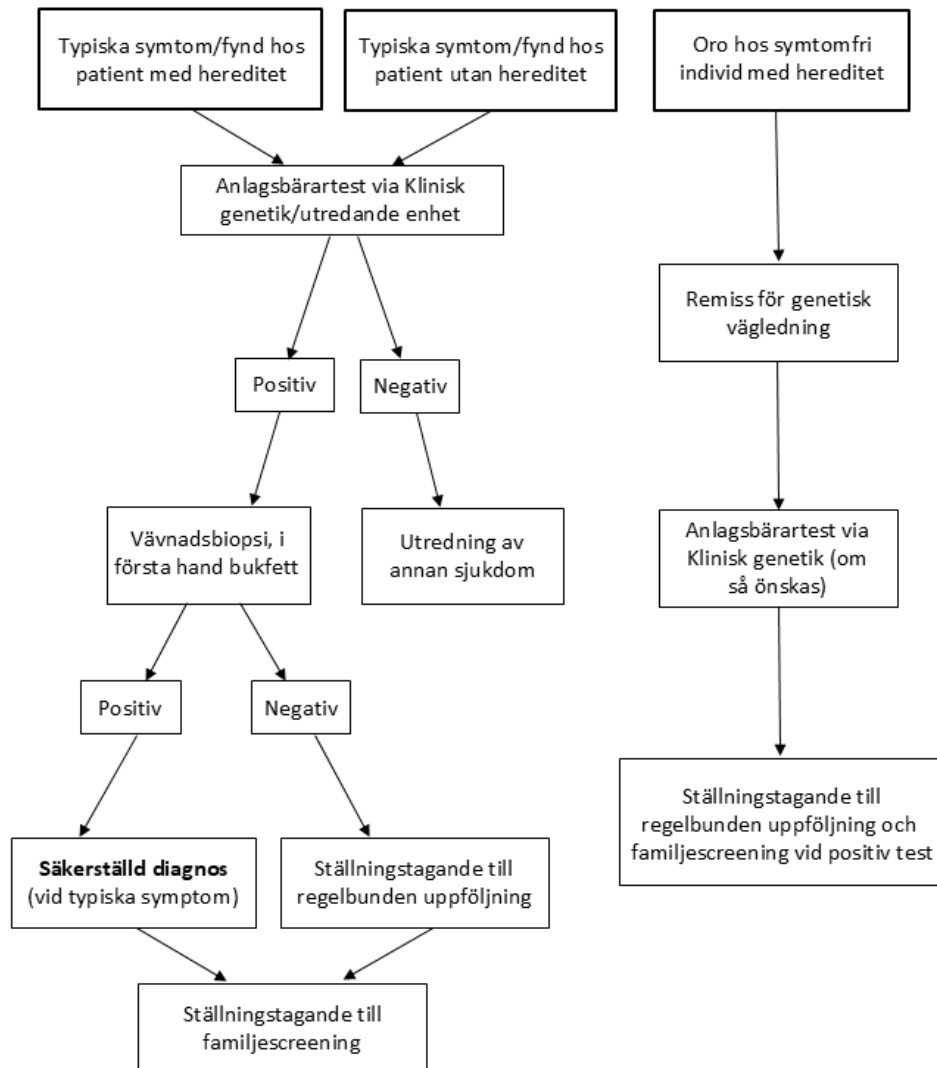
### 3.3 Klinisk diagnostik

Eftersom systemisk amyloidos kan drabba många av kroppens vävnader bör den första bedömningen efter diagnos omfatta en bred klinisk utredning. Denna första utredning bör åtminstone innehålla undersökningar av hjärtats, perifera nervers och njurarnas funktion. I övrigt riktas utredningen utifrån patientens diagnos och symtom.

#### ATTRv-amyloidos

Grunden för den kliniska diagnostiken är en noggrann anamnes och somatisk undersökning. Slutgiltig diagnos av ATTRv-amyloidos ställs efter påvisande av TTR-variant och amyloidinlagring i vävnadsbiopsi hos en patient med typiska symtom. Ett flödesschema för handläggning av misstänkt ATTRv-amyloidos visas i figur 3. Vid amyloid kardiomyopati kan hjärtskintigrafi i vissa fall ersätta vävnadsbiopsi så länge AL-amyloidos har uteslutits [12]. De viktigaste differentialdiagnoserna till ATTRv-amyloidos är avancerad diabetes mellitus och AL-amyloidos.

Anamnestiskt efterfrågas symtom på autonom och perifer polyneuropati, hjärtsvikt, arytmier och synrubbningar samt ofrivillig viktnedgång. Impotens är ett tidigt symtom på autonom neuropati (hos män), liksom ortostatism, förstoppning och tidig mättnadskänsla.



Figur 3. Handläggning av misstänkt ATTRv-amyloidos. I första hand görs en genetisk utredning (DNA-analys) för att bekräfta eller utesluta bärarskap av en TTR-variant. Därefter utförs en vävnadsbiopsi för att påvisa eventuell amyloidinlagring som bekräftar diagnosen. Den grundläggande utredningen görs med fördel inom hemregionen inför remittering till NHV-enhet för ställningstagande till behandling och uppföljning. Familjerådgivning och familjescreening bör övervägas vid positiv DNA-analys, liksom regelbunden uppföljning av friska anlagsbärare.

Med tiden övergår förstoppningen ofta till en växlande lös och hård avföring och sedan till mer ihållande diarréer med avföringsinkontinens, ibland tillsammans med illamående och kräkning. Parallellt kan miktionsproblem som urinretention och -inkontinens uppstå.

I status noteras ofta en symmetrisk distal sensomotorisk polyneuropati som först drabbar tunna myeliniserade nervtrådar (smärt- och temperaturkänsl). Detta undersöks företrädesvis med Rolltemp (värme/kyla), bomullstuss (beröring) och tandpetare eller nål (smärta). Den neurologiska undersökningen kompletteras med undersökning av muskelkraft och senreflexer i extremiteterna samt en bedömning av gångförmågan enligt PND-skalan (I-IV) [13]. Neurografi/EMG ska utföras för att värdera graden av polyneuropati och för att ha ett utgångsvärde inför framtida utvärdering av behandling. Kvantitativ sensorisk testning (KST) kan också utföras för att undersöka de tunna nervträdarnas funktion om det finns tillgängligt. Ortostatiskt prov utförs för att värdera den autonoma funktionen och kan kompletteras med undersökning av hjärtfrekvensvariabilitet (HRV). Vid misstanke om urinretention bör en bladderscan genomföras.

För att värdera hjärtats funktion tas vilo-EKG och Holter-EKG (1–2 dygn) där AV-block, sinusarytmier och förmaksflimmer är vanliga fynd. Vid kardiomyopati kan även låga QRS-komplex

(low voltage) och anteroseptala Q-vågor ses. Ekokardiografi utförs för att värdera septumtjocklek, ejektionsfraktion och diastolisk funktion (E/A-kvot). Strain-analys kan också utföras för att närmare värdera den systoliska funktionen. Hos patienter med misstänkt kardiomyopati bör också hjärtskintigrafi (exv.  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) utföras för att värdera tecken till detta. NYHA-klass och 6-minuters gångtest (6MWT) används för att värdera funktionsförmågan.

Vad gäller mag-tarmfunktionen så värderas denna lättast anamnestiskt men kompletterande undersökningar kan behövas vid mer uttalade besvär. Nutritionstatus utvärderas med modifierat BMI (mBMI, P-albumin x BMI) [13]. Gastroskopi eller ventrikeltömningsscintigrafi kan göras för att undersöka tecken till gastropares, medan kolontransit kan göras för att värdera orsak till förstoppning. Vid diarré bör SeHCAT-undersökning eller (blod)prov för 7-OH-kolestenon övervägas för att undersöka eventuell gallsaltsmalabsorption. Tecken till bakteriell överväxt i tunntarmen, SIBO, kan undersökas med utandningstest (metan- och/eller vätgastest). Utredning av andra orsaker till mag-tarmsymtom, såsom celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom och koloncancer, bör också övervägas [14].

Labbmässigt kontrolleras åtminstone blodstatus, Na, K, kreatinin, lever/gallstatus, albumin, troponin, NT-proBNP och urinsticka. Proteinuri kan vara ett tidigt tecken till amyloid nefropati. M-komponentsbedömning i serum och urin, inklusive immunfixation, samt kontroll av fria lätta kedjor i blodet utförs för att utesluta AL-amyloidosis. Vid misstanke om malabsorption bör även järnstatus, B12, folat och homocystein kontrolleras.

### **ATTRwt-amyloidosis**

Vid ATTRwt-amyloidosis samt i vissa fall av ATTRv- och AL-amyloidosis är kardiomyopati med hjärtsvikt den dominerande manifestationen och det som oftast leder till diagnos. ATTR-amyloidosis med betydande hjärtengagemang är betydligt vanligare hos män. Utöver hjärtengagemang är olika bindvävstillstånd (karpaltunnelsyndrom, spinal stenosis, triggerfinger och senrupturer) vanliga vid ATTRwt-amyloidosis men förekommer inte alltid. Förmaksarytmier och varierande grad av AV-block är också vanligt. ATTRwt-amyloidosis bör övervägas vid hjärtsvikt som debuterar >65 års ålder med samtidig förtjockning av hjärtats väggar utan annan förklarande orsak. Ofta föreligger en diskrepans mellan voltage (QRS-amplituder) i EKG och väggförtjockning då väggförtjockningen beror på proteininlagringar och inte hypertrofi av muskelcellerna. Vänsterställd elaxel och anteriora Q-vågor i EKG utan tecken på genomgången infarkt är också vanligt. På ultraljud ses ofta koncentrisk, symmetrisk förtjockning av vänsterkammareväggarna, ökad tjocklek av högerkammareväggen och diastolisk dysfunktion. Endast en mindre andel uppfyller dock kriterier för restriktiv fysiologi i vila. Nedsatt kammar-”strain” ses ofta, liksom ett mönster med bättre bevarad kontraktilitet i apikala segment. Förhöjt troponin är vanligt och höga värden är associerat med sämre prognos. För att skilja ATTRwt- från ATTRv-amyloidosis behövs en gentest (sekvensering av TTR-genen) som vid ATTRwt är negativ.

Det första steget i utredningen är att diagnostisera eller utesluta AL-amyloidosis, där en fördröjd diagnos kan vara avgörande för behandlingssvar och prognos. En kombinerad analys av fria lätta kedjor (FLC-kvot) samt serum- OCH urinelfores, båda med immunfixation, görs direkt vid misstanke. Enbart elfores är ej tillräckligt.

Diagnosen ATTRwt-amyloidosis kan, vid en fenotyp överensstämmande med diagnosen (klinik, EKG, ekokardiografi/CMR), ställas antingen genom hjärtbiopsi eller non-invasivt med hjälp av hjärtskintigrafi med särskilda spårämnen ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD, HMDP eller PYP). En icke-invasiv diagnos förutsätter att AL-amyloidosis kan uteslutas med hög sannolikhet då även AL-amyloidosis kan ge upptag på skintigrafi [12]. Det är inte helt klarlagt varför ATTR i hjärtat tar upp dessa spårämnen i högre grad men studier talar för att det beror på mikrokalcifikationer som verkar mer vanligt vid ATTR än vid annan amyloid. Utöver AL-amyloidosis kan upptag också ses vid flera ovanliga tillstånd. Vidare diagnostik med vävnadsbiopsi bör alltid övervägas vid inkonsekventa fynd (skintigrafiskt upptag grad I enligt Perugini, påvisad M-komponent, klinik ej talande för ATTRwt, svår njursvikt, äldre ålder etc.).

Följande krävs för diagnosen ATTRwt-amyloidosis:

1. Fenotyp överensstämmande med diagnosen.
2. a. Hjärtbiopsi med påvisande av ATTR *alternativt*  
b. <sup>99m</sup>Tc-DPD -skintigrafi med högt upptag (grad II-III) och samtidigt uteslutande av AL-amyloidosis genom analys av fria lätta kedjor (FLC-kvot), serum- och urinelfores, båda med immunfixation *alternativt*  
c. <sup>99m</sup>Tc-DPD -skintigrafi med högt upptag (grad II-III), förekomst av monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS) samt extrakardiell vävnadsbiopsi påvisande av ATTR.
3. Frånvaro av patogen variant i TTR-genen.

## AL-amyloidosis

Den kliniska bilden liknar den vid ATTRv-amyloidosis varför en noggrann anamnes och somatisk undersökning är grundläggande även vid AL-amyloidosis. AL-amyloidosis definieras enligt International Myeloma Working Groups (IMWG) kriterier. För säker diagnos krävs samtliga av följande kriterier:

1. Påvisad systemisk amyloidosis med organpåverkan (dvs. engagemang av njure, lever, hjärta, mag-tarmkanal och/eller perifera nerver).
2. Positiv amyloidfärgning med Kongorött från någon vävnad (tex bukfett, benmärg eller organbiopsi).
3. Verifikation av AL-amyloid (lätt kedja) i vävnadsmaterial.
4. Påvisad monoklonal plasmacellsproliferation (M-komponent i serum eller urin, patologisk kvot fria lätta Ig-kedjor (FLC) eller klonala plasmaceller i benmärg).

Enligt dessa rekommendationer ska samtliga fyra kriterier uppfyllas för att diagnos ska kunna ställas. Enstaka (ca 2–3%) av AL-patienter uppfyller dock inte dessa kriterier. Med tanke på ökad prevalens av MGUS med ökad ålder krävs aktsamhet vid fynd av amyloid samtidigt med MGUS då risken för ATTR-amyloidosis också ökar med stigande ålder.

Som screeningprov för AL-amyloidosis används serum- och urinelektrofores med immunfixation samt fria lätta immunoglobulinkedjor (FLC). I de fall där monoklonalt protein påvisas är nästa steg bukfettsbiopsi, vilket är en känslig metod för att påvisa AL-amyloidosis (>90% sensitivitet vid adekvat biopsimaterial). I de fall där bukfettsbiopsi är negativ och misstanke om AL-amyloidosis kvarstår blir biopsi från engagerat organ aktuellt.

Kompletterande utredning innefattar allmänna blodprover (Hb, LPK, B-celler, TPK, Ca), leverfunktionsprover (PK, APTT, bilirubin, ALP, ASAT, ALAT, LD), njurfunktionsprover (kreatinin, GFR-bestämning, Na, K, albumin, urinsticka, ev. dygnsurin (dU) albumin) samt benmärgsprov för morfologi, ”myelom FISH” inkluderande t(11;14) och ev. amyloidfärgning. Hjärtfunktionen utvärderas med NT-proBNP, troponin. EKG, eventuellt Holter-EKG och ekokardiografi eller MR hjärta (bedöms likvärdiga vid stegrade hjärtmarkörer, inför högdosterapi rekommenderas dock ekokardiografi). Vid misstanke om leverengagemang görs ultraljud eller DT lever och vid njurpåverkan ev. ultraljud av njurar. Neurografi/EMG är värdefullt för att värdera tecken till perifer polyneuropati.

Observera att lokaliserad AL-amyloidosis förekommer och att denna dessutom kan ha multipla lokalisationer. Det är därför viktigt att differentiera mellan lokaliserad och systemisk AL-amyloidosis, eftersom både behandling och prognos skiljer sig kraftigt mellan dessa båda typer.

För detaljer hänvisas till SFHEMs riktlinjer (<https://www.sfhem.se/riktlinjer>).

## Övrig systemisk amyloidos

Vid annan amyloidos än de ovan beskrivna riktas diagnostiken utifrån specifik diagnos och klinisk bild. Kontakt bör tas med NHV-enhet för hjälp med utredningen.

### 3.4 Oklara/komplexa fall

Vid oklara/komplexa fall av systemisk amyloidos ska NHV-enhet kontaktas för hjälp med utredningen. Det kan då vara aktuellt med förnyade vävnadsbiopsier eller andra kompletterande undersökningar. Detta gäller både då diagnosen inte säkert går att fastställa och vid misstanke om mer än en samtidig amyloidos. Vid atypisk sjukdomsbild (ung patient, ovanligt aggressiv eller svårbehandlad sjukdom) bör NHV-enhet också kopplas in för att bistå med fortsatt handläggning.

## 4. Diagnoskoder

När diagnosen amyloidos har ställts är det viktigt med korrekt kodning enligt ICD-10. E85 är den gemensamma ICD-10-koden för amyloidos men det finns flera fördjupningskoder som delvis överlappar varandra. I första hand är det viktigt att särskilja ATTR- och AL-amyloidos, men det är också viktigt att skilja mellan ärftlig och förvärvad amyloidos samt mellan systemisk och organbegränsad amyloidos. I vissa fall kan tilläggs-koder (asterisk-koder) vara aktuella som tillägg till huvudkoden (daggerkoden). Nedan visas de aktuella ICD-10-koderna och vilka diagnoser de bäst speglar i parentes.

Daggerkoder:

- E85.0 Icke-neuropatisk heredofamiljär amyloidos (ATTRv-amyloidos utan polyneuropati)
- E85.1 Neuropatisk heredofamiljär amyloidos (ATTRv-amyloidos med polyneuropati)
- E85.2 Heredofamiljär amyloidos, ospecificerad (ATTRv-amyloidos utan klar organpåverkan)
- E85.3 Sekundär systemamyloidos (AA-amyloidos, dialysrelaterad amyloidos)
- E85.4 Organbegränsad amyloidos (lokaliserad amyloidos)
- E85.8 Annan amyloidos (gelsolinamyloidos, fibrinogenamyloidos, dominolever-transplanterade etc.)
  - E85.8A AL-amyloidos (AL-amyloidos)
  - E85.8W Annan specificerad amyloidos (ATTRwt-amyloidos)
- E85.9 Amyloidos, ospecificerad (oklara fall av amyloidos)

Asterisk-koder:

- I43.1 Kardiomyopati vid ämnesomsättningssjukdomar
- I62.0 Cerebral amyloid angiopati
- N08.4 Glomerulära sjukdomstillstånd vid andra endokrina sjukdomar, nutritionsrubbnings- och metaboliska sjukdomar

## 5. Behandling

Gemensamt för all systemisk amyloidos är att ju tidigare adekvat behandling sätts in desto bättre blir behandlingseffekten och därmed också prognosen. Därför är tidig och korrekt diagnostik grunden för en framgångsrik behandling. Utöver symtomatisk behandling finns idag effektiv sjukdoms-modifierande behandling för flera av de vanligare formerna av systemisk amyloidos.

## 5.1 ATTR-amyloidos

I dagsläget är flera läkemedel godkända för behandling av ATTR-amyloidos i Sverige, de flesta för ATTRv-amyloidos, och ytterligare läkemedel är under prövning. Principen för behandling är likartad för de båda sjukdomsformerna men vissa skillnader finns. Samtliga godkända läkemedel är effektiva men också väldigt kostsamma, varför en strikt följsamhet till gällande riktlinjer är av stor vikt.

### ATTRv

Tafamidis 20 mg, patisiran, inotersen och vutrisiran [15–18] är samtliga godkända för behandling av ATTRv-amyloidos med polyneuropati i sjukdomsstadium I-II (kapacitet att gå utan eller med hjälpmedel). Alla patienter bör erbjudas någon form av behandling för att bromsa sjukdomsförloppet, såvida kontraindikationer inte föreligger. TTR-stabiliserare (diflunisal eller tafamidis) utgör förstahandsvalet för behandling. För patienter i sjukdomsstadium III (rullstolsburna) finns ingen godkänd behandling men dessa patienter kan erbjudas behandling med diflunisal 250 mg 1x2 [19], antingen på licens eller som APL-beredning. Tafamidis 61 mg är godkänt och subventionerat för behandling av ATTR-amyloidos med kardiomyopati och hjärtsvikt (NYHA-klass I-II) och kan också vara aktuellt för dessa patienter [20]. Levertransplantation kan fortfarande vara aktuellt för patienter med ATTRVal30Met-amyloidos utan tecken till kardiomyopati [21] om det finns kontraindikationer för medicinsk behandling eller om patienten inte svarat på insatt behandling. Även hjärt- eller njurtransplantation kan bli aktuellt vid svåra fall av hjärt- eller njursvikt.

För detaljer kring kriterier för insättning, uppföljning och utsättning av behandling hänvisas till NT-rådets rekommendationer

(<https://samverkanlakemedel.se/download/18.6122161b193deb6485277/1734609685468/Amvuttra%20Onpattro%20och%20Tegsedil%20uppdaterad%202024-12-19.pdf>,  
[https://samverkanlakemedel.se/download/18.77738e80192711ddd2aee8/1728633776076/Vyndaqel%20\(tafamidis\)%202024-10-11.pdf](https://samverkanlakemedel.se/download/18.77738e80192711ddd2aee8/1728633776076/Vyndaqel%20(tafamidis)%202024-10-11.pdf)).

Utöver sjukdomsmodifierande behandling är det viktigt med symtomlindrande behandling. Neuropatisk smärta behandlas med sedvanliga läkemedel såsom antiepileptika, antidepressiva eller, i valda fall, opioider samt eventuellt lokalbehandling med lidokain eller capsaicin. Vid svårare neuropatisk smärta kan metadon eller tapentadol vara aktuellt.

Mag-tarmbesvär behandlas utifrån symtombild. Grunden är en anpassning av kosten där överdrivet intag av (snabba) kolhydrater och fett ska undvikas i första hand, till förmån för ett ökat intag av fibrer och protein. Förstoppning svarar oftast på bulkmedel eller laxermedel men om det inte räcker kan prukaloprid eller linaklotid provas. Prokinetika (metoklopramid eller lägdos erytromycin) kan läggas till vid illamående och tecken till gastropares. Vid diarré provas först bulkmedel och loperamid som ofta har god effekt. Om det finns misstanke om gallsaltsdiarré brukar kolestyramin däremot fungera bättre, medan intermittant antibiotika (metronidazol eller rifaximin) kan behövas vid tecken till SIBO. I svåra fall av diarré och avföringsinkontinens kan en avlastande stomi vara den enda utvägen [14].

Symtomatisk hjärtsvikt behandlas i första hand med diuretika då patienter med amyloidos ofta har svårt att tåla sedvanlig hjärtsviktsbehandling. Betablockare och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockad (ARB) kan dock vara aktuellt i vissa fall, exempelvis vid förmaksflimmer eller hypertoni. Kalciumflödeshämmare och digoxin bör undvikas i möjligaste mån pga. risk för biverkningar. SGLT2-hämmare kan användas men effekten av dessa läkemedel har inte specifikt utvärderats för patienter med ATTR-amyloidos [22].

Arytmier behandlas i grunden som hos andra patienter. Risken för pacemakerkrävande bradyarytmier (progredierande AV-block, sinusarrest och kronotrop insufficiens) är dock relativt stor över tid varför tröskeln till pacemakerimplantation bör vara låg. Dessutom är risken för tromboembolisk stroke stor hos patienter med förmaksflimmer och amyloid kardiomyopati varför antikoagulantia bör rekommenderas även vid låga poäng på CHADS<sub>2</sub>-VASC-skalan (som inte är utvärderad på denna patientgrupp) [22].



Proteinuri och njursvikt behandlas på sedvanligt vis, gärna i samråd med nefrolog. Dialys och njurtransplantation kan bli aktuellt i enstaka svåra fall [23]. Miktionsbesvär är tyvärr ofta svårbehandlade men antikolinergika kan provas, helst i samråd med uroterapeut och urolog. Vid svårare urinretention kan ren intermitterent kateterisering (RIK) eller kronisk KAD vara aktuellt. Impotens hos män behandlas på sedvanligt vis men ortostatism kan vara en begränsande faktor.

Ögonkomplikationer följs och behandlas via ögonklinik på sedvanligt vis men ett observandum är risken för svårbehandlat glaukom, särskilt efter vitrektomi [24].

Patienter med polyneuropati bör också erbjudas rehabiliterande träning och kontakt med arbetsterapeut. Kontakt med kurator och dietist kan också vara värdefullt. Patienter med kardiomyopati och hjärtsvikt bör erbjudas samma uppföljning och rehabilitering som andra patienter med hjärtsvikt.

### **ATTRwt**

Tafamidis 61 mg är godkänt och subventionerat för behandling av ATTR-amyloidos med kardiomyopati och hjärtsvikt (NYHA-klass I-II) och är i dagsläget den enda godkända sjukdomsmodifierande behandlingen för patienter med ATTRwt-amyloidos [20]. Om patienten inte uppfyller kriterierna för behandling med tafamidis 61 mg så kan diflunisal 250 mg 1x2 vara ett alternativ, antingen på licens eller som APL-beredning [25]. Hjärttransplantation kan vara aktuellt för svårt sjuka patienter som faller utanför ramen för medicinsk behandling.

För detaljer kring kriterier för insättning, uppföljning och utsättning av behandling hänvisas till NT-rådets rekommendationer

([https://samverkanlakemedel.se/download/18.77738e80192711ddd2aee8/1728633776076/Vyndaqel%20\(tafamidis\)%202024-10-11.pdf](https://samverkanlakemedel.se/download/18.77738e80192711ddd2aee8/1728633776076/Vyndaqel%20(tafamidis)%202024-10-11.pdf)).

Utöver sjukdomsmodifierande behandling är det som vid ATTRv-amyloidos viktigt med symtomlindrande behandling. Hjärtsvikt behandlas i första hand med diuretika då patienter med amyloidos ibland har svårt att tåla sedvanlig hjärtsviktsbehandling. Betablockare och ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockad (ARB) kan dock vara aktuell i vissa fall, exempelvis vid förmaksflimmer eller komorbiditeter som hypertoni eller ischemisk hjärtsvikt. Kalciumflödeshämmare och digoxin bör undvikas eller noggrant monitoreras om de används pga. hög risk för biverkningar. SGLT2-hämmare kan användas men effekten av dessa läkemedel har inte utvärderats specifikt för patienter med ATTR-amyloidos [22].

Arytmier behandlas i grunden som hos andra patienter. Risken för pacemakerkrävande bradyarytmier (progredierande AV-block, sinusarrest och kronotrop insufficiens) är dock relativt stor över tid varför tröskeln till pacemakerimplantation bör vara låg. Dessutom är risken för tromboembolisk stroke stor hos patienter med förmaksflimmer och amyloid kardiomyopati varför antikoagulantia bör rekommenderas även vid låga poäng på CHADS<sub>2</sub>-VASC-skalan (som inte är utvärderad på denna patientgrupp) [22].

Proteinuri och njursvikt är relativt vanligt förekommande även vid ATTRwt-amyloidos, och är kopplat till en sämre prognos, men detta kan utöver renal amyloidos också vara relaterat till patienternas ålder och samsjuklighet [26]. Som vid ATTRv-amyloidos behandlas detta på sedvanligt vis, vid behov i samråd med nefrolog.

Autonom och perifer polyneuropati är ovanligt vid ATTRwt-amyloidos men om det förekommer behandlas det som vid ATTRv-amyloidos (se ovan). Karpaltunnelsyndrom, spinal stenos och senrupturer är dock relativt vanligt [27] och behandlas på vanlig vis av ortoped eller handkirurg.

Patienter med kardiomyopati och hjärtsvikt bör erbjudas samma uppföljning och rehabilitering som andra patienter med hjärtsvikt.

## 5.2 AL-amyloidos

Samtliga i nuläget aktuella behandlingar vid AL-amyloidos riktar sig mot plasmacellsklonen, och syftar till att reducera nivån av den amyloidbildande lätta immunglobulinkedjan och därigenom på sikt kunna leda till minskad organpåverkan. Bäst resultat uppnås vid snabbt uppnådd normalisering av nivån involverad lätt kedja. I princip kan samma terapier som vid plasmacellssjukdomen myelom användas, men med hänsyn till ökad risk för organtoxicitet vid AL-amyloidos.

Inför behandlingsval för patienter med nydiagnostiserad AL-amyloidos bör hänsyn tas till patienters ålder, organengagemang (framför allt hjärtengagemang) och komorbiditet. Yngre patienter utan signifikant organengagemang kan bli aktuella för högdos melfalan med autologt stamcellsstöd (ASCT) medan äldre patienter eller patienter med signifikant organpåverkan ges mindre intensiv behandling. Den viktigaste prognostiska faktorn är hjärtengagemang. Andra prognosfaktorer är antal engagerade organ, terapisvar och samtidig förekomst av myelom. De viktigaste biomarkörerna för prognos är hjärtmarkörerna troponin och NT-proBNP.

Nuvarande standardbehandling vid nydiagnostiserad AL-amyloidos är kombinationen daratumumab (CD38-antikropp), bortezomib (proteasomhämmare), cyklofosfamid (cytostatikum) och dexametason (kortikosteroid), så kallad Dara-VCD regim [28]. Behandlingen måste anpassas efter individuella faktorer hos patienten, särskilt graden av organengagemang. Kombinationen är inte studerad hos patienter med uttalat hjärtengagemang, ofta ges i dessa fall enbart antikroppen daratumumab initialt, och eventuella ytterligare preparat kan introduceras sekventiellt. Hos yngre patienter utan uttalat organengagemang kan högdos cytostatikabehandling bli aktuellt i de fall där komplett hematologisk respons med organrespons inte uppnås med Dara-VCD, eller efter progress [29–30]. Även hjärt- eller njurtransplantation kan bli aktuellt vid svåra fall av hjärt- eller njursvikt.

För detaljer hänvisas till SFHEMs riktlinjer (<https://www.sfhem.se/riktlinjer>).

## 5.3 Övrig systemisk amyloidos

Vid annan systemisk amyloidos än ovan beskrivna skräddarsys behandlingen utifrån diagnos. För de flesta diagnoserna finns ännu ingen specifik behandling. Vid dialysrelaterad amyloidos bör dialysen justeras och njurtransplantation övervägas för att motverka fortsatt amyloidbildning. Vad gäller AA-amyloidos så behandlas i första hand grundsjukdomen för att minska det inflammatoriska påslaget och därmed amyloidbildning. För sjukdomar där prekursorproteinet produceras av levern (exempelvis apolipoprotein och fibrinogen) kan levertransplantation övervägas som behandling [31–32]. NHV-enhet bör kontaktas inför beslut om behandling i dessa fall.

## 5.4 Oklara/komplexa fall

Vid oklara/komplexa fall av systemisk amyloidos ska NHV-enhet kontaktas för hjälp med fortsatt behandling. Behandlingen behöver i dessa fall anpassas efter sjukdomsbild, trolig prognos och mest sannolik huvuddiagnos.

# 6. Uppföljning

Eftersom systemisk amyloidos är ett kroniskt och progressivt tillstånd krävs regelbunden uppföljning för att utvärdera sjukdomsförlopp och behandlingseffekt. I normalfallet rekommenderas uppföljande besök 1–2 gånger per år för patienter med bekräftad diagnos.

## 6.1 Anlagsbärare för ATTRv-amyloidos

Kända bärare av en *TTR*-variant bör erbjudas regelbunden klinisk uppföljning för att möjliggöra tidig upptäckt av ATTRv-amyloidos. Uppföljningen måste individualiseras utifrån sjukdomsorsakande

variant och NHV-enhet bör konsulteras då kunskapen kring fenotypen vid de olika genotyperna är begränsad. Denna uppföljning kan ske lokalt eller på NHV-enhet utifrån en individuell bedömning. Om regelbunden uppföljning inte planeras så bör personen åtminstone informeras om misstänkta symtom på sjukdom och uppmanas kontakta lämplig vårdenheter så snart sådana symtom uppstår. Ju närmare en person befinner sig den ålder då sjukdomen har brutit ut i släkten desto viktigare är en regelbunden uppföljning. Detta gäller särskilt varianter med högre penetrans och aggressivare sjukdomsförlopp. Förslagsvis planeras uppföljande besök varje till vartannat år då personen är 10 år från beräknad sjukdomsdebut. I samband med besöken utförs klinisk undersökning (hjärta, lungor, perifera nerver, vikt och blodtryck), labprover (blodstatus, Na, K, kreatinin, troponin, pro-BNP och urinsticka) och vilo-EKG. Vid risk för amyloid kardiomyopati bör också regelbunden undersökning med ekokardiografi eller DPD-scintigrafi planeras och vid risk för CNS-komplikationer kan MR hjärna övervägas i samband med besöken.

## 6.2 ATTRv-amyloidos

Vid bekräftad ATTRv-amyloidos planeras återbesök 1–2 gånger per år beroende på genotyp, sjukdomsgrad, behandling och patientens önskemål [33]. Dessa besök sker i första hand på NHV-enhet men kan även utföras på hemorten (exempelvis vartannat besök). I samband med besöken utförs klinisk undersökning (hjärta, lungor, perifera nerver, vikt och ortostatiskt blodtryck), labprover (blodstatus, Na, K, kreatinin, lever/gallstatus, albumin, troponin, pro-BNP och urinsticka) och vilo-EKG. Kumamoto-skalan ([www.kumamotoskalan.se](http://www.kumamotoskalan.se)) används för uppföljning av behandlingseffekt. Om patienten behandlas med genterapi ska serum-TTR (dalvärde) följas åtminstone var 6:e månad som behandlingskontroll. Holter-EKG (1–2 dygn) bör utföras årligen för att fånga eventuella arytmier och ekokardiografi bör utföras vartannat år vid bekräftad eller misstänkt amyloid kardiomyopati. Neurografi/EMG genomförs i första hand vid misstanke om försämring av perifer polyneuropati. Beroende på symtombild och genotyp kan även andra riktade undersökningar vara aktuella. Valda undersökningsresultat ska årligen rapporteras till kvalitetsregistret SveATTR (se nedan).

## 6.3 ATTRwt-amyloidos

Uppföljning av patienter med ATTRwt-amyloidos rekommenderas ske vid hemortssjukhus, i samråd med hjärtsviktsspecialister på universitetssjukhusen eller, i oklara fall, NHV-enhet. Detta gäller särskilt patienter som behandlas med sjukdomsmodulerande läkemedel. Uppföljning bör omfatta EKG, blodprover (njurfunktion, troponin och pro-BNP) och, med något års intervall, ekokardiografi. För patienter som står på sjukdomsmodulerande behandling ska resultat från uppföljningen och 6 minuters gångtest rapporteras till kvalitetsregistret SveATTR. Regelbundna långtids-EKG-registreringar kan vara av värde för att påvisa förmaksflimmer, bradyarytmier och ibland kronotrop insufficiens. Hos patienter med redan implanterad pacemaker är årlig pacemakerkontroll ett bra sätt att screena för förmaksflimmer, som är associerat med en hög strokerisk hos patienter med amyloid kardiomyopati.

## 6.4 AL-amyloidos

För att bedöma hematologisk respons används skillnad mellan involverad och icke-involverad fri lätt kedja (dFLC). Uppnådd komplett respons (negativ serum- och urin-immunfixation samt normalisering av FLC-kvot) är associerad med längre överlevnad redan tre månader från behandlingsstart. Flertalet patienter har en M-komponent vid diagnos och det finns data som talar för att kvarstående M-komponent efter induktionsbehandling (och innan ASCT) har en oberoende negativ prognostisk betydelse. Organrespons följs med exempelvis pro-BNP, NYHA-klass, U-albumin, kreatinin, GFR-bestämning och ALP.

För detaljer hänvisas till SFHEMs riktlinjer (<https://www.sfhem.se/riktlinjer>).

## 6.5 Utsättning av behandling

Vid tecken till behandlingssvikt eller vid tillkomst av annan allvarlig sjukdom bör utsättning av sjukdomsmodifierande behandling övervägas. Detsamma gäller om svårare biverkningar uppstår eller om patienten själv önskar avbryta behandlingen. Kontakt bör tas med NHV-enhet för diskussion om byte till annan sjukdomsmodifierande behandling eller övergång till rent symtomlindrande behandling.

## 6.6 Kvalitetsregister

Det nationella kvalitetsregistret SveATTR ska användas för uppföljning av patienter med ATTR-amyloidos och även friska anlagsbärare för ATTRv-amyloidos bör registreras i SveATTR. Uppföljande kliniska data ska registreras årligen. Alla patienter som får sjukdomsmodifierande behandling ska följas i SveATTR enligt NT-rådets riktlinjer. Mer information om registret finns på <https://regionvasterbotten.se/for-vardgivare/kunskapsstod/kvalitetsregistret-sveattr>.

Samtliga fall av systemisk AL-amyloidos (inte lokaliserad) ska rapporteras i formuläret för AL-amyloidos som ligger under Myelomregistret. Patienter diagnostiserade från 1 januari 2024 ska anmälas. Anmälan görs i nuläget endast vid diagnos.

# Remittering

## 6.7 Remissinformation

Vid remiss till NHV-enhet för klinisk bedömning ska grundläggande diagnostik ha genomförts i hemregionen, åtminstone inkluderande genetisk testning och basal vävnadsdiagnostik. Sammanfatta genomförd utredning i remissen och inkludera fynd vid genetisk testning och vävnadsdiagnostik samt gärna också fynd vid organspecifika undersökningar (t.ex. hjärta, nerver, mag-tarmkanal, njurar, ögon och CNS), eventuell ärftlighet och patientens funktionsnivå. Om sjukdomsspecifik eller symtomatisk behandling har påbörjats bör det också anges i remissen. En specialistvårdsremiss kan krävas i vissa fall.

## 6.8 Kontakt i hemregionen

Vård av patienter med icke komplex systemisk amyloidos, förutom ATTRv-amyloidos, kan utföras regionalt. Det är då viktigt med en fast läkarkontakt i hemregionen som kan kontakta NHV-enhet för stöd om behov uppstår. Lämplig specialitet för denna läkarkontakt varierar med typ av amyloidos och sjukdomsbild, men en specialist i internmedicin, kardiologi, neurologi, nefrologi eller hematologi är sannolikt mest aktuell.

Behandling och uppföljning av patienter med ATTRv-amyloidos och oklara/komplexa fall av övriga systemiska amyloidossjukdomar kan också utföras i patientens hemregion efter överenskommelse med NHV-enhet, liksom vården av sköra och/eller multisjuka patienter. Även för dessa patienter är det viktigt med en fast läkarkontakt i hemregionen enligt samma principer som ovan.

## 6.9 Kontaktuppgifter

Amyloidoscentrum, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå. Tel: 090-785 39 59. E-post: [amyloidoscentrum@regionvasterbotten.se](mailto:amyloidoscentrum@regionvasterbotten.se).

Klinisk patologi, Laboratiemedicin, Norrlands universitetssjukhus, 901 85 Umeå. Tel: 090-785 28 00. E-post: [laboratiemedicin@regionvasterbotten.se](mailto:laboratiemedicin@regionvasterbotten.se).

Mottagning Neuro, Amyloidosenheten, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm. 08-123 831 17.

Kardiomyopatimottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Eugeniavägen 3, Solna A8:01, Mottagning Hjärta och Kär, 171 76 Stockholm. Tel: 08-123 700 00.

Klinisk patologi, Rudbecklaboratoriet, Ingång C5 2 tr, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.

Hjärtsjukdomar, Hjärtmottagningen, Akademiska sjukhuset, Ingång 35, 751 85 Uppsala. Tel: 018-611 40 90.

Hematologmottagningen, Akademiska sjukhuset, Ingång 100, våning 2, 751 85 Uppsala. Tel: 018-611 43 30.

Patientföreningen FAMY Västerbotten, Skeppargatan 16, 931 30 Skellefteå. Tel: 0910-360 17. E-post: [info@famy.se](mailto:info@famy.se).

Patientföreningen FAMY Norrbotten, Solandergatan 11, 941 34 Piteå. Tel: 0911-197 64. E-post: [famynorrbotten@outlook.com](mailto:famynorrbotten@outlook.com).

## Referenser

1. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD m.fl. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat.* 2014 Sep;35(9):E2403-12.
2. Wixner J, Anan I, Pilebro B m.fl. Ärftlig transtyretinamyloidos – från lindring till potentiell bot. *Lakartidningen.* 2022 Jun 3;119:21202.
3. Gorram F, Olsson M, Alarcon F m.fl. New data on the genetic profile and penetrance of hereditary Val30Met transthyretin amyloidosis in Sweden. *Amyloid.* 2021 Jun;28(2):84-90.
4. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T m.fl. 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(3):232-9.
5. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T m.fl. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb;8(1):745-749.
6. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Res.* 2023 Feb 3;118(18):3517-3535.
7. Law S, Bezzard M, Petrie A m.fl. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2022 Jul 14;43(27):2622-2632.
8. Kiuru-Enari S, Haltia M. Hereditary gelsolin amyloidosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:659-81.
9. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022;29(4):213-9.
10. Westermark GT, Johnson KH, Westermark P. Staining methods for identification of amyloid in tissue. *Methods in Enzymology.* 309. Academic Press;1999. p. 3-25.
11. Westermark P. Subcutaneous Adipose Tissue Biopsy for Amyloid Protein Studies. In: Sigurdsson EM, Calero M, Grasser M, editors. *Amyloid Proteins: Methods and Protocols.* Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 363-71.
12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH m.fl. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016 Jun 14;133(24):2404-12.
13. Suhr O, Danielsson A, Holmgren G m.fl. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med.* 1994 May;235(5):479-85.
14. Nakov R, Suhr OB, Ianiro G m.fl. Recommendations for the diagnosis and management of transthyretin amyloidosis with gastrointestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 May 1;33(5):613-622.
15. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A m.fl. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012 Aug 21;79(8):785-92.
16. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD m.fl. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):11-21.
17. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL m.fl. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):22-31.
18. Adams D, Tournev IL, Taylor MS m.fl. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023 Mar;30(1):1-9.
19. Berk JL, Suhr OB, Obici L m.fl. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 25;310(24):2658-67.
20. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B m.fl. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
21. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M m.fl. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation.* 2015 Sep;99(9):1847-54.
22. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA.* 2024 Mar 5;331(9):778-791.
23. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug;7(8):1337-46.



24. Thiagadorupan P, Barreau E, Gendron G m.fl. Specific postoperative complications of vitrectomy in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Mar 29;11206721211006569.
25. Siddiqi OK, Mints YY, Berk JL m.fl. Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience. *Amyloid*. 2022 Jun;29(2):71-78.
26. Ioannou A, Rauf MU, Patel RK m.fl. Albuminuria in transthyretin cardiac amyloidosis: Prevalence, progression and prognostic importance. *Eur J Heart Fail*. 2024 Jan;26(1):65-73.
27. Formiga F, Baeza LS, Chivite D m.fl. Musculoskeletal co-morbidities in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review. *ESC Heart Fail*. 2024 Apr;11(2):662-671.
28. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC m.fl. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):46-58.
29. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M m.fl. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid*. 2022 Mar;29(1):1-7.
30. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid*. 2023 Mar;30(1):3-17.
31. Meyer L, Ulrich M, Ducloux D m.fl. Organ Transplantation in Hereditary Fibrinogen A  $\alpha$ -Chain Amyloidosis: A Case Series of French Patients. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep;76(3):384-391.
32. Gillmore JD, Stangou AJ, Lachmann HJ m.fl. Organ transplantation in hereditary apolipoprotein AI amyloidosis. *Am J Transplant*. 2006 Oct;6(10):2342-7.
33. Ando Y, Adams D, Benson MD m.fl. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022 Sep;29(3):143-155.