

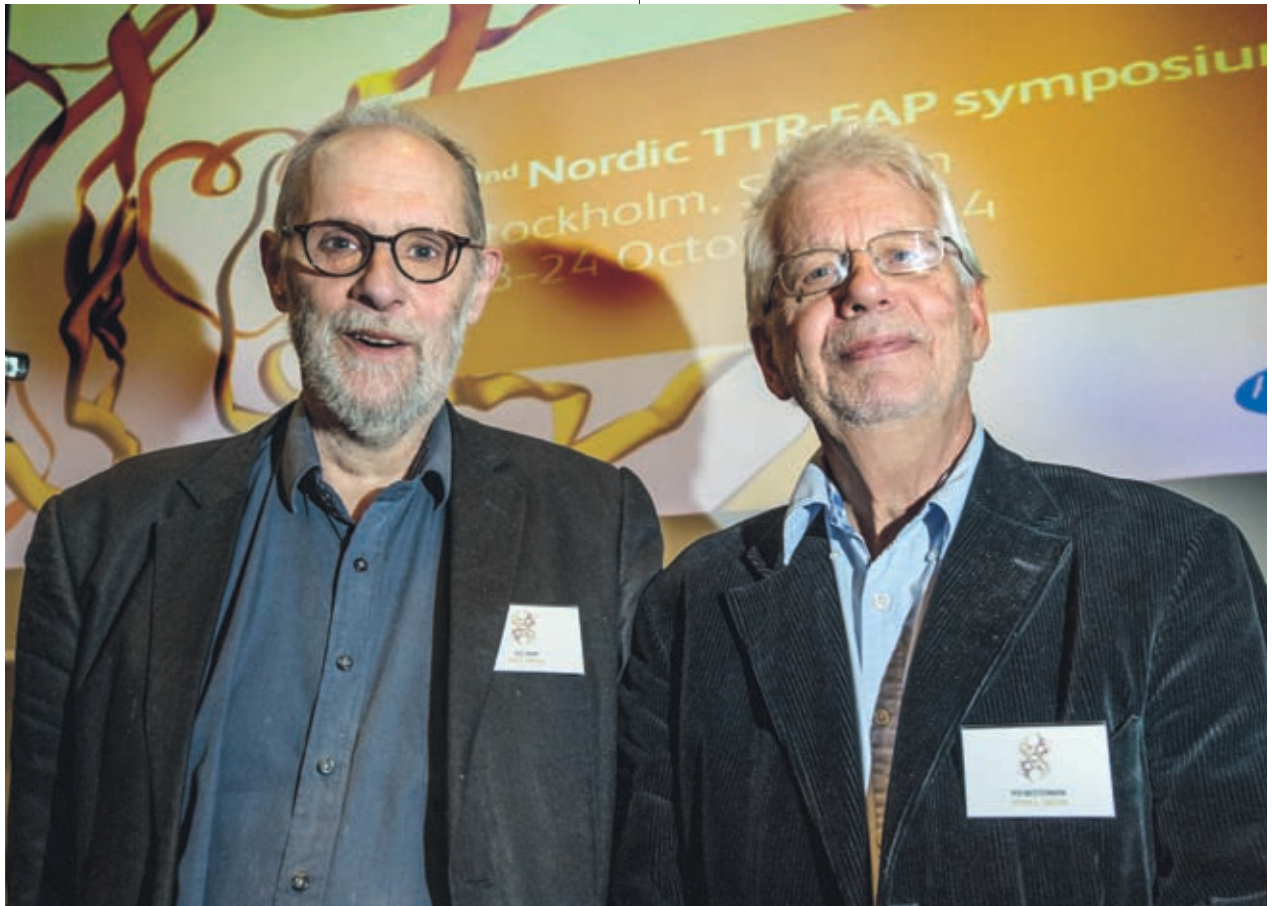
# Diagnostiska riktlinjer



## på gång för TTR-FAP

Två av landets främsta experter på TTR-FAP, Skellefte sjukhus, utarbetar nu riktlinjer för diagnostik av denna sällsynta neurologiska sjukdom.

– Med hjälp av tydliga riktlinjer vill vi bidra till att korrekta diagnoser ställs utan onödig fördröjning. Tidigt insatt behandling kan bromsa sjukdomsutvecklingen och därmed bevara funktionsförmåga och livskvalitet, säger professor **Ole Suhr**, som leder FAP-teamet vid Norrlands Universitetssjukhus i Umeå.



Professor emeritus Per Westermark (t.h.), Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet, och professor Ole Suhr, ansvarig för FAP-teamet i Umeå, håller på att ta fram riktlinjer som ska ge vägledning om diagnostiken vid TTR-FAP.

**Ole Suhr var ordförande** vid *2nd Nordic TTR-FAP Symposium* i Stockholm 23-24 oktober där inbjudna TTR-FAP-intresserade från Sverige, Danmark och Finland deltog. Symposiet, som arrangerades av Pfizer, fokuserade på diagnostik och behandling. Föredragshållarna bjöd bland annat på många fallbeskrivningar med efterföljande diskussioner, som ofta speglade behovet av riktlinjer.

#### DIAGNOSER FÖRSENAS

Ärftlig transtyretinamyloidosis med polyneuropati, TTR-FAP, är en sällsynt sjukdom utom i de endemiska områdena i världen, bland annat svenska Västerbotten och Norrbotten, där förekomsten är betydligt högre. Sveriges enda specialiserade FAP-team finns vid Norrlands Universitetssjukhus. Vårdpersonalen där träffar patienter med TTR-FAP varje dag medan de flesta neurologer träffar ytterst få patienter med denna sjukdom under hela sin karriär.

– Vi möter en del patienter som remitteras till oss från andra håll i landet väldigt sent i sjukdomsförloppet – till och med när de redan sitter i rullstol – och där tidigare ingen har misstänkt TTR-FAP. I stället har utredningen inriktats på andra, felaktiga, diagnoser som till exempel ALS. Ofta handlar det om TTR-FAP-fall som inte uppfattas som helt typiska, säger Ole Suhr.

Personer med TTR-FAP riskerar väsentligt försämrad livskvalitet på grund av polyneuropati med känselbortfall, smärta och svaghet i först fötter och händer samt nedsatt funktion i det autonoma nervsystemet som kan leda till erektil dysfunktion, omväxlande diarré och förstoppning, oavsiktlig viktminskning, hjärtrytmrubbningar, urininkontinens, urinretention och fördröjd magsäckstömning. När sjukdomen fortskrider förlorar personen ofta förmågan att gå och behöver rullstol.

#### LÄKEMEDELSBEHANDLING BROMSAR SJUKDOMSUTVECKLINGEN

TTR-FAP orsakas av en mutation som påverkar bildningen av proteinet transtyretin så att en onormal substans, amyloid, börjar bildas och inlagras i perifera nerver och andra organ.

Utan behandling är den genomsnittliga överlevnadstiden från insjuknandet ungefär tio år. Sjukdomsutvecklingen kan dock bromsas och livskvaliteten upprätthållas om behandling sätts in i ett tidigt skede, innan nerverna hunnit skadas för mycket. Eftersom transtyretin bildas främst i levern, är levertransplantation ofta en effektiv behandlingsmetod. Äldre patienter är dock ofta inte vid tillräckligt god hälsa för att en transplantation ska vara lämplig. Dessutom är effekten av levertransplantation sämre för äldre individer, något som



Överläkare Rayomand Press, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, gav en översikt över behandlingsmöjligheterna.

också gäller för patienter med andra mutationer än Val30Met som är den vanligast förekommande i Sverige. Det var därför ett viktigt framsteg när Europakommissionen 2011 godkände läkemedlet tafamidis (Vyndaqel) för behandling av TTR-FAP i stadium 1 för att fördröja perifer neurologisk försämring. Tafamidis stabiliserar transtyretinet och förhindrar amyloidinlagring.

– Från att ha varit en obotlig sjukdom har TTR-FAP blivit en sjukdom som vi kan påverka med behandling. Detta gör det extra viktigt med snabb diagnostik, säger Ole Suhr.

### BIOPSI EN GRUNDSTEN I DIAGNOSTIKEN

Tillsammans med professor emeritus Per Westermark, Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet, håller Ole Suhr på att ta fram riktlinjer som ska ge handfast vägledning om diagnostiken vid TTR-FAP och även beskriva vilka behandlingsmöjligheter som finns. När riktlinjerna är färdigbearbetade planerar författarna att publicera dem på webben, till stöd för kollegor runt om i landet.

– Det första som är viktigt är att öka medvetenheten om TTR-FAP så att man tänker på den som en möjlig diagnos när man startar en utredning, säger Ole Suhr.

Han framhåller också att man bör ta en biopsi vid varje misstanke om amyloidsjukdom vare sig patienten kan berättas om släktingar med sådan sjukdom eller ej.



Professor Ole Suhr fick många frågor av intresserade åhörare – före, under och efter symposiet.

– Av våra patienter är det bara 50 procent som vet om att TTR-FAP finns i släkten när de kommer till oss. Och det finns också amyloidsjukdomar som inte är ärftliga.

Då TTR amyloidos och de flesta amyloidossjukdomar med liknande symtom är systemiska kan biopsin tas från lättillgänglig vävnad, till exempel subkutan fettvävnad från buken. Om man inte hittar amyloid kan man upprepa biopsien eller ta ytterligare vävnadsprov från organ med symtom på sjukdom, exempelvis från hjärta, njurar, nervvävnad eller från gastrointestinalkanalen.

Att histopatologiskt påvisa och analysera amyloid i vävnadsprov kräver strikta protokoll, god utrustning och erfarenhet. Per Westermark och hans kollegor på laboratoriet vid institutionen för immunologi, genetik och patologi i Uppsala har lång erfarenhet av att diagnostisera amyloidsjukdomar och utför analyser av prover från hela landet. – Det krävs en centralisering av den histopatologiska amyloiddiagnostiken till ett fåtal centra för att upprätthålla god kompetens, säger Ole Suhr.

Först om amyloidinlagringar påvisas, rekommenderar han genetisk testning, som då kan ge ytterligare värdefull information.

– Att göra genetiska tester innan man analyserat vävnadsprov kan leda fel eftersom personen kan ha annan sjukdom än TTR-FAP med neuropati, till exempel AL-amyloidos, trots ett positivt svar på genetiska tester.



Vid 2nd Nordic TTR-FAP Symposium i Stockholm samlades inbjudna TTR-FAP-intresserade från Sverige, Danmark och Finland.

#### PARADIGMSKIFTE PÅ VÄG?

En annan fråga som diskuterades vid det nordiska TTR-FAP-mötet var om användningen av levertransplantation som behandlingsmetod kommer att förändras när det nu även finns möjlighet att bromsa sjukdomsprogressen med läkemedel. Långtidsdata som presenterades vid The XIVth International Symposium on Amyloidosis i Indianapolis tidigare i år visar att tioårsöverlevnaden för patienter med TTR-FAP som behandlas med tafamidis ligger på 96 procent. Långtidsstudien var inte placebokontrollerad så det är svårt att jämföra med överlevnad utan behandling, men resultatet ses ändå som ett ytterligare belegg för de positiva behandlingseffekterna av tafamidis.

– Jag tror vi närmar oss ett paradigmskifte – levertransplantation kommer inte att vara ett förstahandsval i framtiden, säger Ole Suhr.

Denna bedömning grundas både på de goda resultaten för tafamidis och på att möjligheter till genterapi nu prövas i fas 2- och 3-studier. När det gäller att förhindra bildningen av transtyretin med hjälp av "silencing RNA" har de studier som hittills gjorts, bland annat i Sverige, visat lovande resultat. Den andra lovande genterapitekniken för att stoppa transtyretinproduktionen vid TTR-FAP är antisens. Utvecklingsarbetet går vidare med båda behandlingarna.

#### INTERNATIONELLT AMYLOIDOSMÖTE I SVERIGE 2016

Det 15:e internationella mötet om amyloidsjukdomar kommer att arrangeras i Sverige. International Society of Amyloidosis arrangerar stora vetenskapliga flerdagarsmöten vartannat år. I år var platsen Indianapolis i USA och 2016 har turen kommit till Uppsala, Sverige. Planeringen för konferensen har redan startat.



Text: HELENE WALLSKÄR  
Foto: BOSSE JOHANSSON

