



Ärftlig transtyretnamyloidos

Jonas Wixner

Överläkare

Amyloidoscentrum, NUS

Disclosures

- Föreläsare för Pfizer och Alnylam
- Deltagit i "Advisory board" för Alnylam
- Medlem i "Scientific board" för THAOS
- PI för THAOS Sverige som sponsras av Pfizer
- PI för Alnylams TTR02-006, TTR02-008 och TTRSC02-studier

Amyloidos

- Tillstånd orsakat av extracellulär deposition av extracellulära proteintrådar (amyloid)
- Lokaliserad eller systemisk
- Ärftlig eller förvärvad
- AL-amyloidos och Alzheimers ($A\beta$) vanligast?

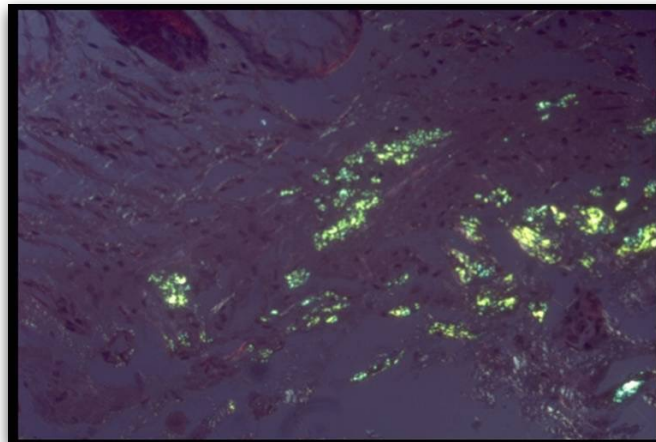


Foto: Rune Andersson

Transtyretinamyloidos

- Orsakas av felveckat transtyretin (TTR)
- TRANSporterar TYroxin och RETINol
- Produceras till 90 % i levern
- Ärftlig eller förvärvad (wt)
- Senil variant allt mer uppmärksammas

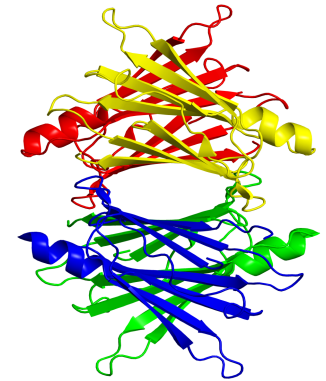
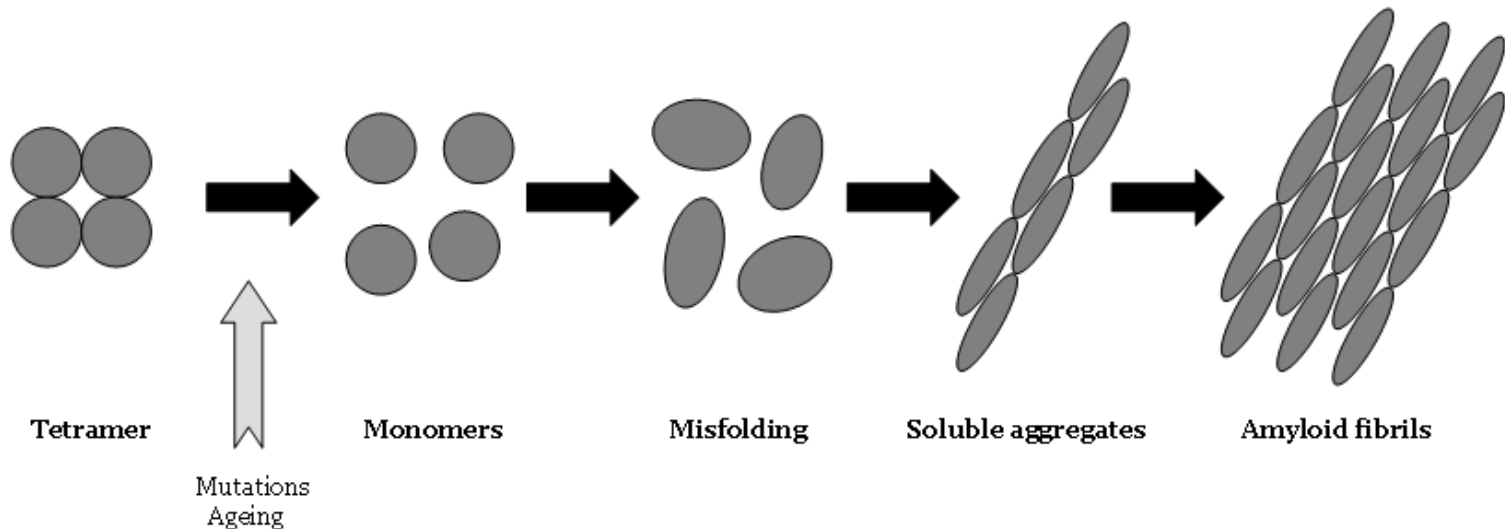


Bild: Wikipedia



Ärftlig transtyretinamyloidos

- Skelleftesjukan
- Familjär amyloidos med polyneuropati (FAP)
- TTR-FAP
- hATTR-amyloidos
- ATTRm-amyloidos
- ATTRv-amyloidos



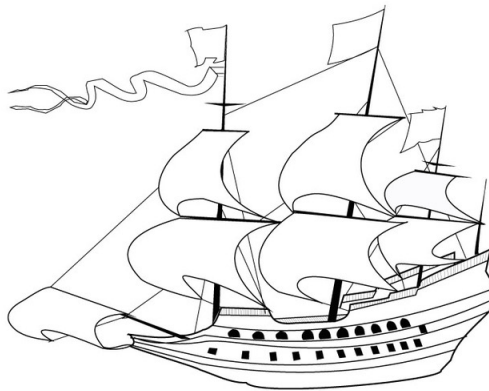
Ärftlig transtyreteinamyloidos

- Skelleftesjukan
- ~~Familjär amyloidos med polyneuropati (FAP)~~
- ~~TTR-FAP~~
- ~~hATTR-amyloidos~~
- ~~ATTRm-amyloidos~~
- ATTRv-amyloidos



ATTRv-amyloidos

- Autosomalt dominant dödlig systemsjukdom
- Över 120 *TTR*-mutationer beskrivna
- Finns över hela världen
- Klusterområden i Sverige, Portugal, Japan, Brasilien



Karta: Malin Olsson

Pionjärerna



Corino Andrade, Brain, 1952

408

A PECULIAR FORM OF PERIPHERAL NEUROPATHY
FAMILIAR ATYPICAL GENERALIZED AMYLOIDOSIS WITH SPECIAL INVOLVEMENT
OF THE PERIPHERAL NERVES

BY

CORINO ANDRADE

(From the Neurological Department of the Sto. António Hospital, Oporto, Portugal)

I.—INTRODUCTION

ABOUT the end of 1939, we were struck by a case we observed for the first time in the out-patients department of the Santo António Hospital in Oporto. It was that of a woman, 37 years of age, who had been living for seventeen years in Povoa de Varzim, a fishing town in the Oporto region. The patient's neurological syndrome, history and clinical picture, made us think we had before us a clinical entity as yet unknown, and therefore worthy of particular attention on our part.

Our first impression was strengthened by the fact that we were aware a condition existed in Povoa de Varzim, known in the area as "Mal dos pésinhos" ("Foot disease"). This is an endemic disease with the following characteristics:

- (1) Paresis in the extremities, particularly the lower ones.
- (2) Early impairment of thermal and painful sensibilities, beginning and also predominating in the lower extremities.
- (3) Gastro-intestinal disorders.
- (4) Sexual and sphincter disorders.

This disease, beginning insidiously and prevalent in various unrelated families, impressed us by its progressive nature and extremely high rate of mortality. There have been various diagnoses according to the patient's first symptoms and the specialist he consulted. These symptoms might be neurological, gastric, digestive, etc.; hence the illness was labelled syringomyelia, myelitis, tabes, colitis, appendicitis, avitaminosis or leprosy. We learnt from information gathered among the people of the district that the disease had a very long history. Through the years it has taken great toll of lives. We observed some patients in their homes and in the Hospital da Misericórdia, in Povoa de Varzim. This enabled us to get an idea of the incidence of the disease and to realize the monotonous and

Pionjärerna

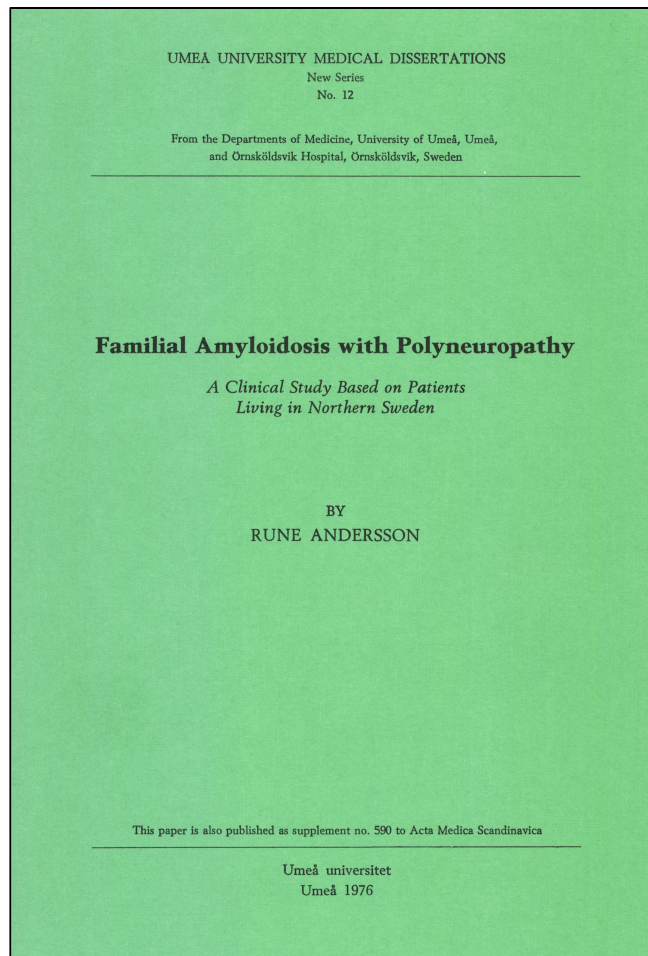


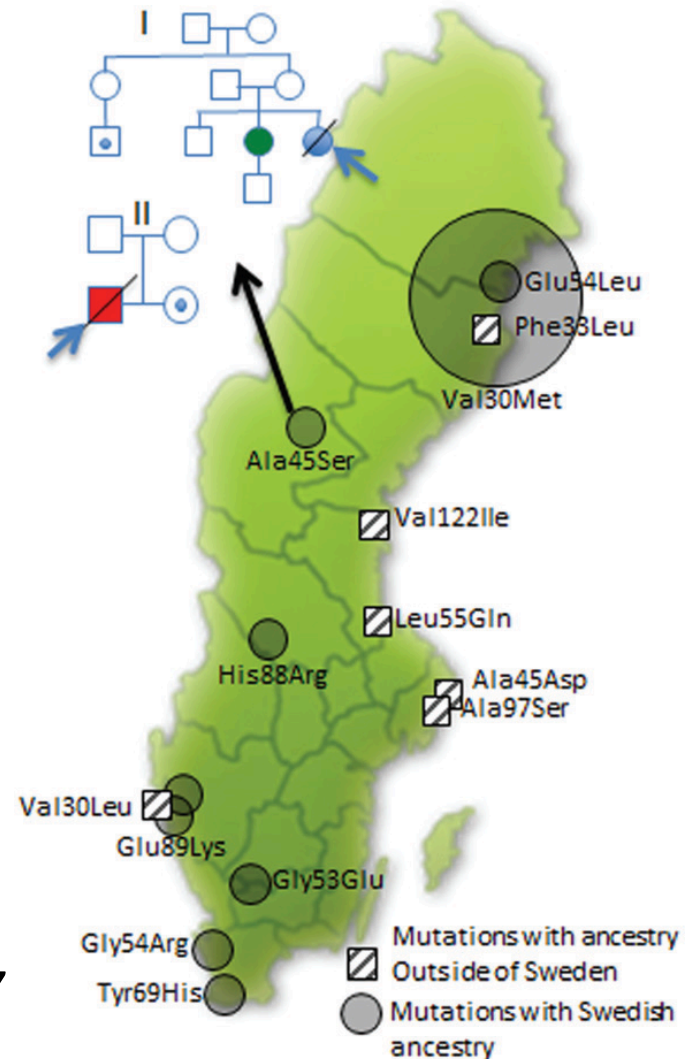
Foto: Rune Andersson

ATTRv-amyloidosis

- *TTR* V30M- och V122I-mutationerna vanligast
- 50 % av mutationerna utgörs av V30M (*Planté-Bordeneuve et al, Lancet Neurol, 2011*)
- Ca 4 % av Afroamerikaner bär på V122I-mutationen (*Jacobson et al, Amyloid, 2015*)
- Flest ATTRV30M-patienter i Portugal (≈ 2000)
- Högst anlagsbärrarfrekvens (2 %) i Sverige (*Parman et al, Curr Opin Neurol, 2016*)

ATTRv-amyloidosis i Sverige

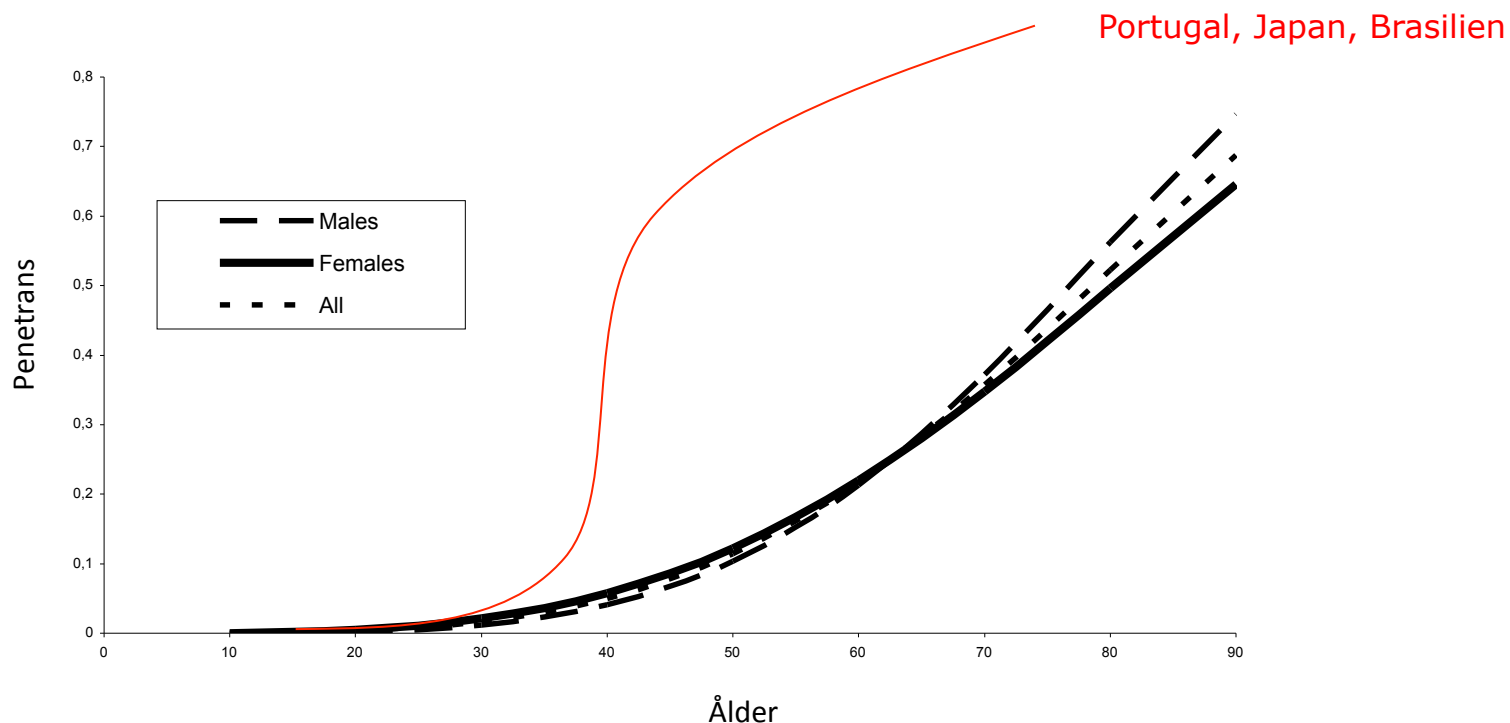
- Ca 350 patienter
- Ca 8000 anlagsbärare
- 14 påvisade mutationer
- 95 % V30M (*p. V50M*)



Suhr et al, Amyloid, 2017

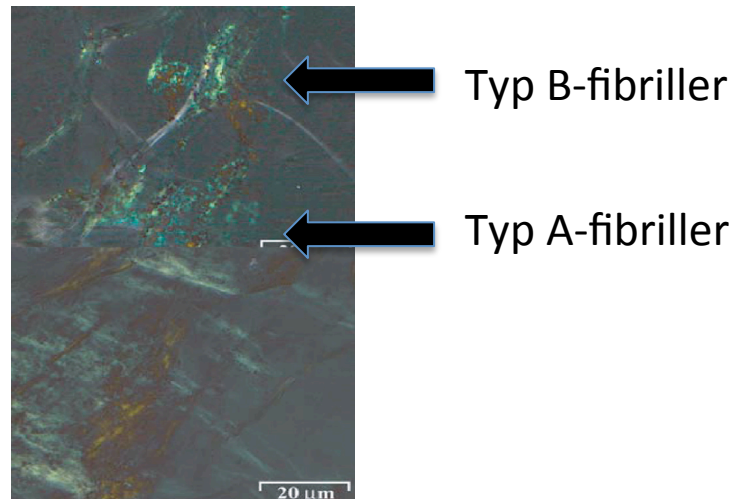
ATTRv-amyloidosis i Sverige

- Ofullständig penetrans (*Hellman et al, Amyloid, 2008*)
- Medianålder för debut 61 (22-84) år (*opublicerad data*)

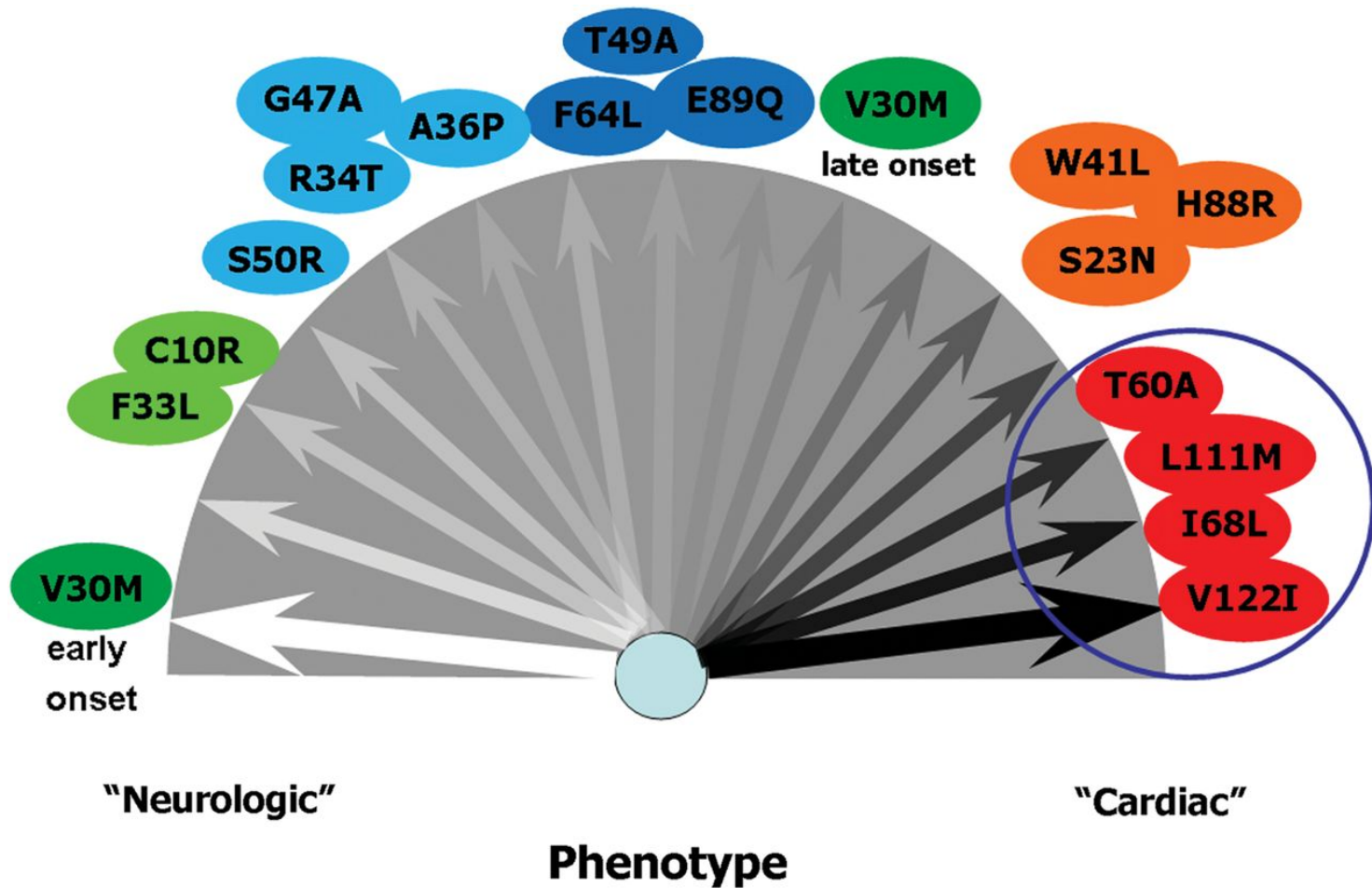


Debutålder

- <50 åå = tidig debut
- ≥ 50 åå = sen debut
- Tidig debut mer kopplat till neuropati
- Sen debut mer kopplat till kardiomyopati
- Troligen p.g.a. amyloid fibrilltyp (*Suhr et al, JIM, 2017*)



Phenotyp

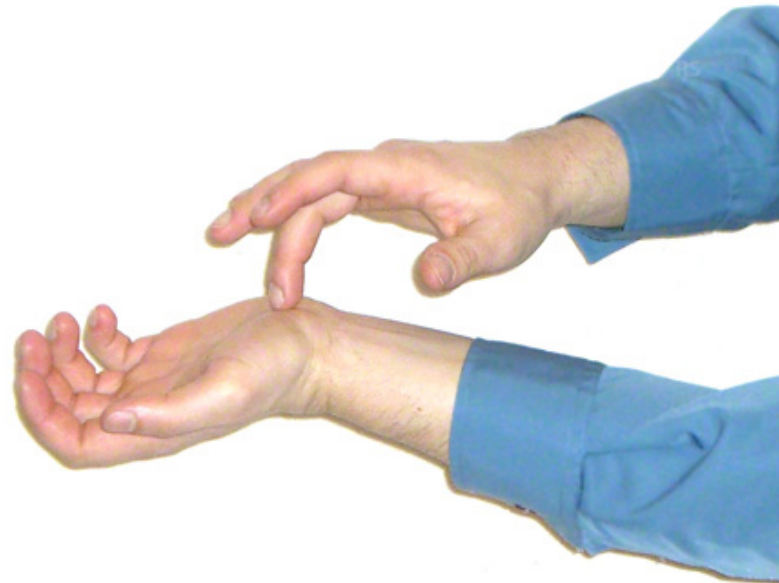


Debutsymptom ATTRV30M

- 92 % har sensorisk neuropati i fötterna vid debut (*Andersson, 1976*)
- 40 % debuterar med mag-tarmsymptom
- 15 % debuterar med viktnedgång
- 9 % män debuterar med impotens (*Coutinho et al, Excerpta Medica, 1980*)
- 5 % har hjärtproblem som debutsymptom (*Arvidsson et al, PLoS One, 2015*)
- 5 % debuterar med ögonsymptom (*Andersson, 1976*)

Övriga debutsymptom

- 30-60% har haft karpaltunnelsyndrom före diagnos
- 5% har haft spinal stenosis (*aus dem Siepen et al, Clin Res Cardiol, 2019*)
- Vanligast vid kardiell fenotyp



Mag-tarmsymptom enl. THAOS

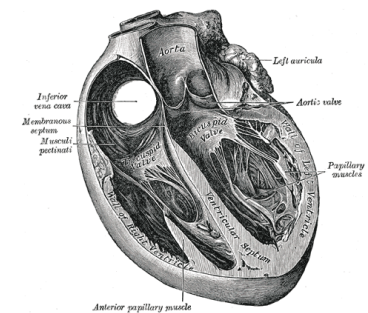
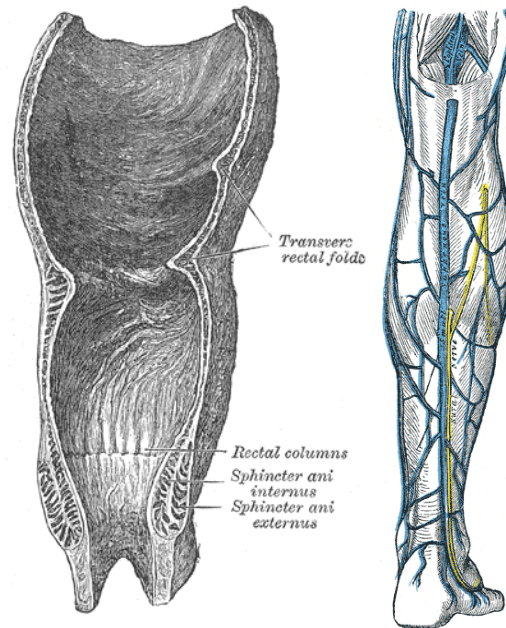
Symptom (4 år efter diagnos)	Senil form n=140	Ärftlig form n = 1114
Alla	15 %	63 %
Viktnedgång	3 %	32 %
Tidig mättnad	4 %	26 %
Förstoppn/diarré	2 %	24 %
Förstoppning	4 %	21 %
Diarré	4 %	20 %
Illamående	2 %	17 %
Kräkning	0 %	13 %
Inkontinens	0 %	6 %

Wixner et al, Orphanet J Rare Dis, 2014

Diagnostik

- Typiska symptom
- TTR-mutation (blod, EDTA-rör, klinisk genetik)
- Amyloid i vävnadsbiopsi

Foton: Aftonbladet, Gray's anatomy



Förlopp

- Kronisk progressiv systemsjukdom
- Obehandlad överlevnad ca 10 år (*Andersson, 1976*)
- Drabbar alla organ (utom levern?)
- Ibland rent neuropatisk men ofta samtidig arytmi, kardiomyopati, oftalmopati och/eller nefropati
- Grav malnutrition och opportunistiska infektioner vanliga dödsorsaker (*Suhr et al, JIM, 1994*)
- Hjärtkomplikationer vanligare dödsorsak idag

Sjukdomsstadier

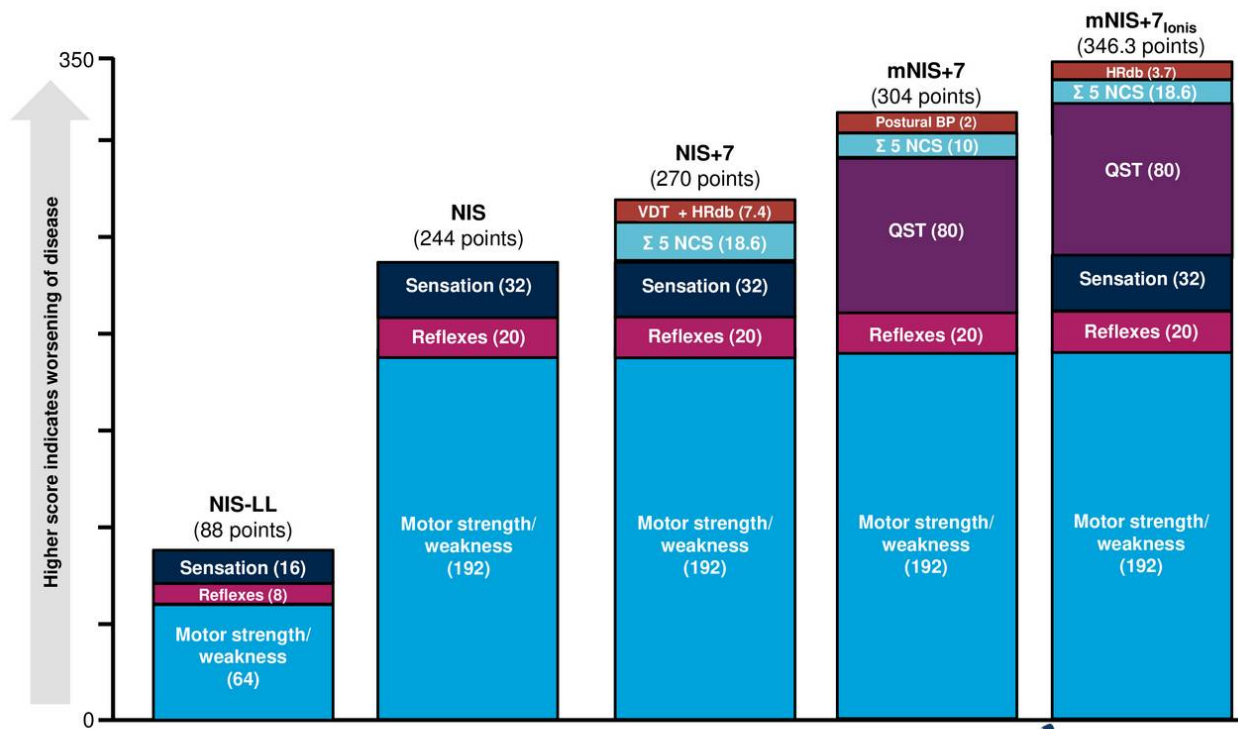
FAP stadium	PND score
I – Förflyttar sig utan gånghjälpmedel	I – Nedsatt känsel i fötter/underben men bevarad gångförmåga
	II – Nedsatt gångförmåga men klarar sig utan hjälpmedel
II – Förflyttar sig med gånghjälpmedel	IIIa – Går med en käpp eller stav
	IIIb – Går med två käppar eller stavar
III – Rullstolsburen eller sängbunden	IV – Rullstolsburen eller sängbunden

Coutinho et al, 1980

Suhr et al, JIM, 1994

Neuropati-skalar

Assessment of Polyneuropathy in hATTR Amyloidosis: Neuropathy Impairment Scores



Behandling

- **Symptomatisk behandling**

Gabapentin, iktorivil, metadon, laxantia, loperamid, furosemid etc.

- **Specifik behandling**

Levertransplantation

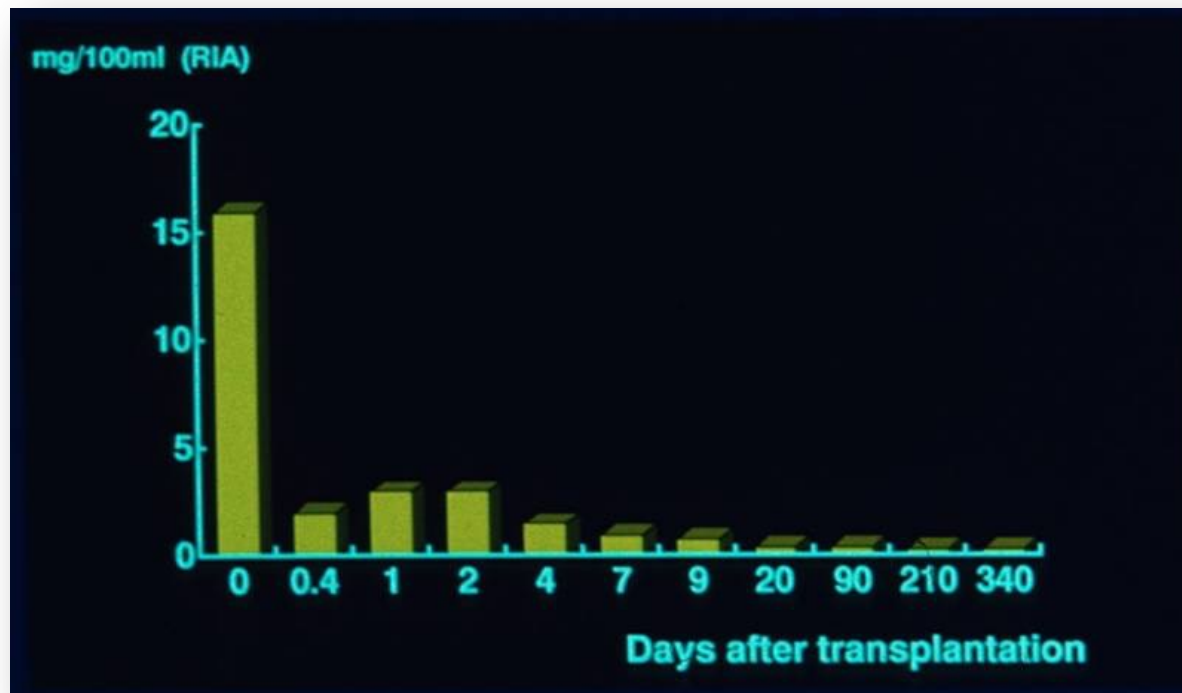
Bromsmedicin



Foto: Wikipedia

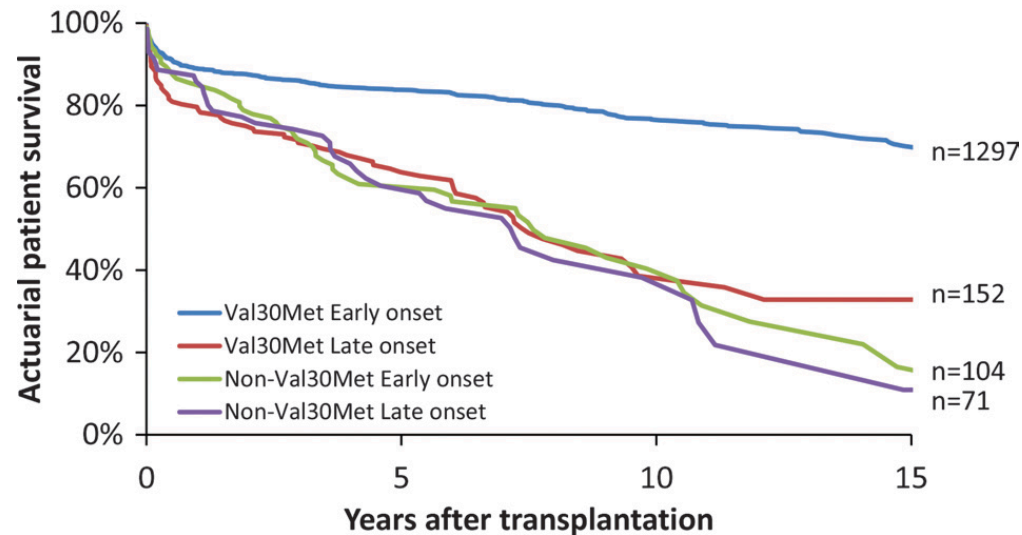
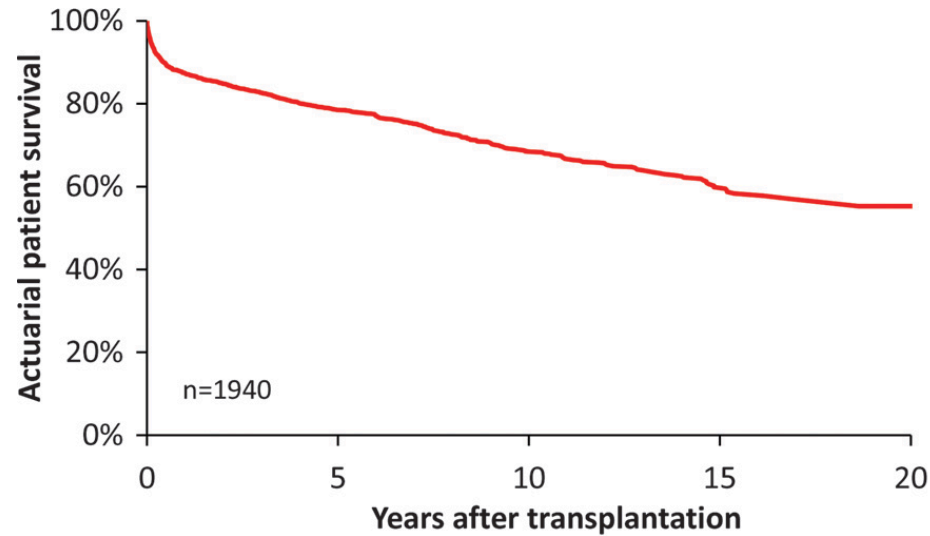
Levertransplantation

- Första gången 1990 i Sverige
- Tar bort produktionen av variant TTR (ej wt)



Holmgren et al, Clin Genet, 1991

Livertransplantation - FAPWTR



*Ericzon et al,
Transplantation,
2015*

Godkända bromsmediciner

- **Vyndaqel¹**

Indikerad för behandling av ärftlig transtyretinamyloidosis hos vuxna med symptomgivande polyneuropati i stadium 1, för att fördröja perifer neurologisk försämring.

- **Onpattro²**

Är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidosis hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2.

- **Tegsedi³**

Är avsett för behandling av polyneuropati i stadium 1 eller 2 hos vuxna patienter med ärftlig transtyretinamyloidosis.

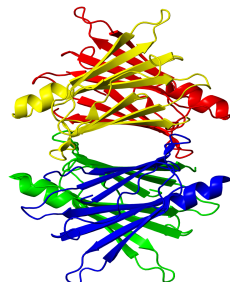
1. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_sv.pdf

2. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_sv.pdf

3. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_sv.pdf

Vyndaqel (tafamidis)

- Kapsel 20 mg, 1x1
- Stabiliserar TTR och bromsar progress av neuropati (*Coelho et al, Neurology, 2012*)
- Godkänd i EU (2011) och Japan (2013), ej i USA
- Rekvireras till mottagning
- Minskar mortalitet och hospitalisering även vid ATTR kardiomyopati (*Maurer et al, N Eng J Med, 2018*)



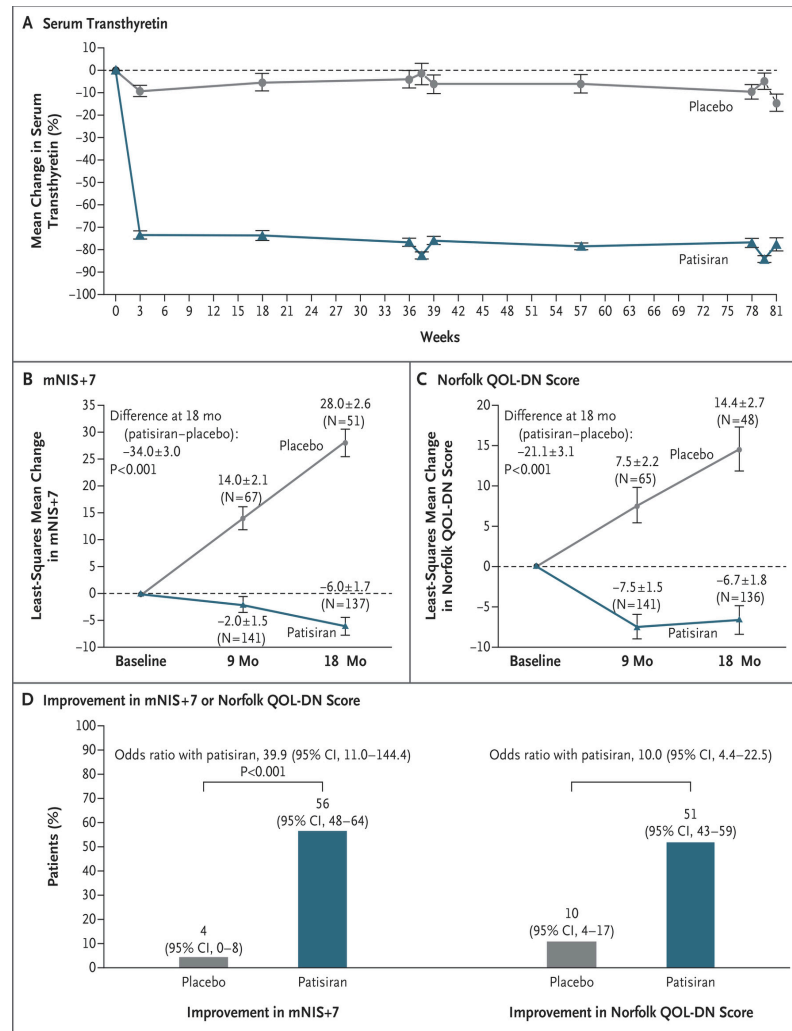
Onpattro (patisiran)

- Infusion 0,3 mg/kg var 3:e vecka (max 30 mg)
- Minskar TTR-produktion i levern via RNAi
- Tydlig stabilisering av neuropati och QoL (*Adams et al, NEJM, 2018*)
- Stabiliserar även amyloid kardiomyopati (*Solomon et al, Circulation, 2019*)
- Få biverkningar
- Godkänt i EU och USA 2018
- Prisförhandlingar pågår (NT-rådet)



Onpattro (patisiran)

n = 225 (2:1)



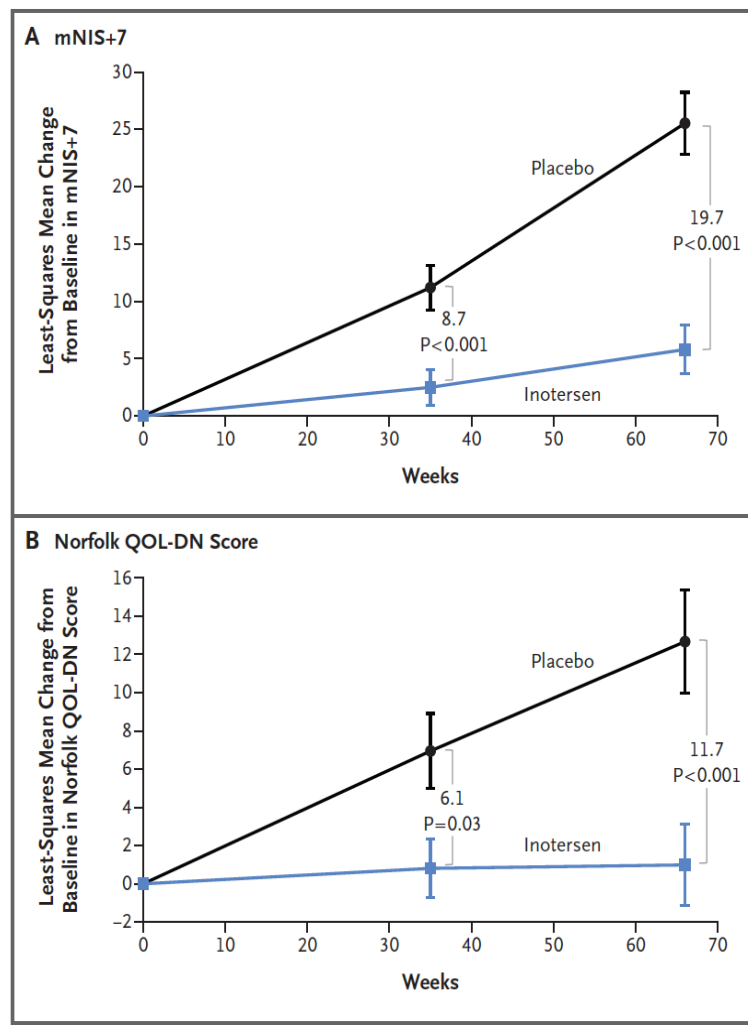
Adams et al, NEJM, 2018

Tegsedi (inotersen)

- SC injektion 300 mg varje vecka
- Minskar TTR-produktion i levern via en antisense oligonukleotid
- Tydlig stabilisering av neuropati och QoL (*Benson et al, NEJM, 2018*)
- Viss risk trombocytopeni och glomerulonefrit (2-3%)
- Ett dödsfall p.g.a. hjärnblödning
- Godkänd i EU och USA 2018
- Prisförhandlingar pågår (NT-rådet)



Tegsedi (inotersen)



n = 172 (2:1)

*Benson et al,
NEJM, 2018*

Diflunsial (Donobid)

- Tablett 500 mg, 0,5 x 2
- Gammalt NSAID
- Stabiliserar TTR och bromsar sjukdomsförloppet (*Berk et al, JAMA, 2013*)
- Licenspreparat i Sverige
- Används till stadium II-III, kardiomyopati eller vid progress trots Vyndaqel
- Svårare med licens framöver



Pågående studier Sverige

- DFNS02 (diflunisal)
- ALN-TTR02-006/GOLES (patisiran)
- ALN-TTR02-008/OLT (patisiran)
- PRX004-101 (TTR-antikropp)
- THAOS (tafamidis)

Framtiden

- Indikationer för kardiomyopati?
- Vutrisiran, Helios-A (Alynlam)?
- Ny TTR-stabiliserare, AG10 (Eidos)?
- Penetrans till CNS (tolcapone)?
- Levertranplantation?
- Kombinationsterapi?
- CRISPR/Cas9 (Intelli)?

Att ta med hem

- Systemisk sjukdom spridd över världen
- Skiftande fenotyp
- Perifer och autonom neuropati
- Samtidig arytm och kardiomyopati (hos "äldre")
- Karpaltunnelsyndrom vanligt
- Viktigt med tidig diagnostik
- Effektiv behandling finns
- Kontakta oss gärna: <https://www.1177.se/Vasterbotten/hitta-vard/kontaktkort/Amyloidoscentrum/>