

Årsrapport för svenska transtyretinamyloidosis- registret (SveaTTR)

2022

1. Inledning	1
2. Produktion per klinik	2
3. Antal individer	2
4. Andel avlidna	4
5. Täckningsgrad	4
6. Genotyper	4
7. Patienternas ursprung	5
8. Ålder vid sjukdomsdebut	5
9. Ålder vid diagnos	5
10. Symtom vid sjukdomsdebut	7
11. Tecken till amyloid kardiomyopati	7
12. Samsjuklighet	8
13. Organtransplantation	9
14. Annan behandling	9
15. Överlevnad	9
16. Slutord	11
17. Referenser	12

1. Inledning

Det svenska transtyretinamyloidosregistret, SveaTTR, samlar data om patienter med transtyretinamyloidos (ATTR-amyloidos) och om anlagsbärare för den ärftliga formen av sjukdomen (ATTRv-amyloidos, Skelleftesjukan).

Arbetet med registret i dess nuvarande form påbörjades 2019 men data till registret har samlats in från 1980-talet och framåt. Fram till 2020 har data från hela Sverige samlats in via Amyloidocentrum (tidigare FAP-teamet) på Norrlands universitetssjukhus i Umeå, men efter det har andra kliniker med intresse av och kunskap om sjukdomen också anslutit sig till registret. Förhoppningen är att det webbaserade registret ska bidra till en mer heltäckande bild av sjukdomen i Sverige, att förbättra och utveckla vården av ATTR-amyloidos och att underlätta klinisk forskning. Parallellt med detta finns också ett beslut om att systemisk amyloidos omfattas av nationell högspecialiserad vård (NHV) och tre enheter (Umeå, Uppsala och Stockholm) har nu fått tillstånd av Socialstyrelsen att bedriva denna högspecialiserade vård. SveaTTR blir därmed en naturlig samlingspunkt och en källa för uppföljning av data kring diagnostik och behandling av ATTR-amyloidos.

Nedan följer den tredje årsrapporten från registret för de data på genotyp, fenotyp, behandling och överlevnad för patienter med ATTR-amyloidos som är insamlade till och med dec 2022. Merparten av data är fortsatt av äldre datum vilket gör att analyserna till viss del är begränsade pga. olikheter i registrering över tid. Majoriteten av de registrerade individerna har ATTRv-amyloidos varför rapporten fokuserar på dessa patienter, medan friska anlagsbärare och patienter med förvärvad (ATTRwt) amyloidos endast redovisas översiktligt. Data om läkemedelsbehandling (bromsmediciner) är också fortsatt begränsade men har tagits med i den mån det går.

Trots dessa reservationer är det ändå glädjande att kunna presentera denna andra och uppdaterade årsrapport från SveaTTR, där drygt 1300 individer nu finns registrerade!

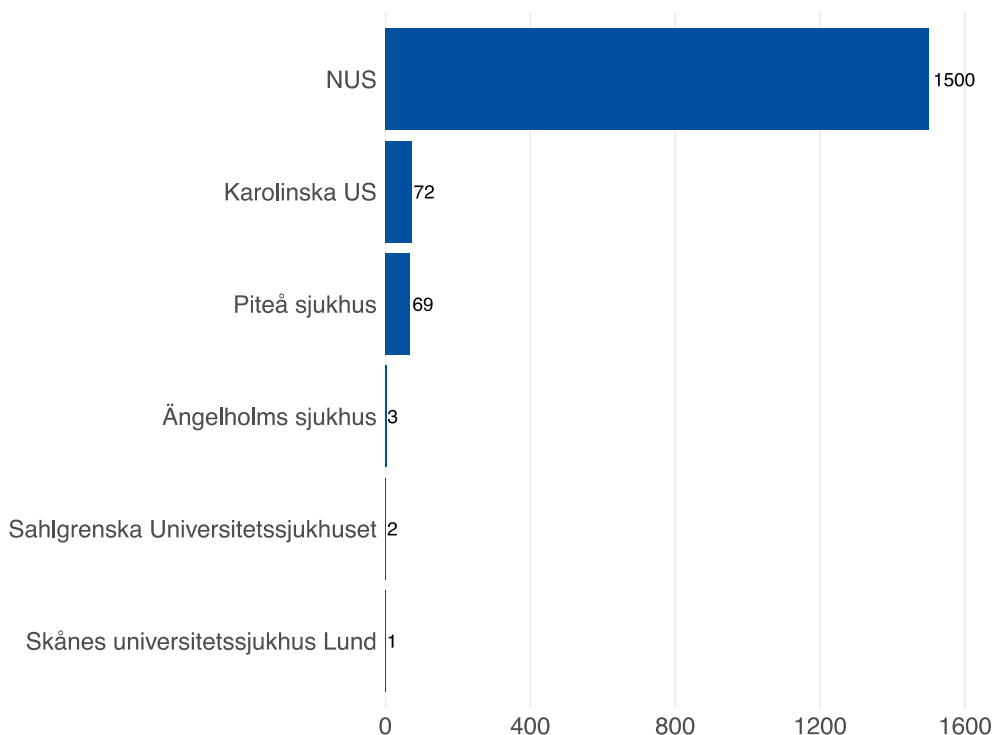
Umeå 2023-09-18

Jonas Wixner,

Ordförande och registerhållare

2. Produktion per klinik

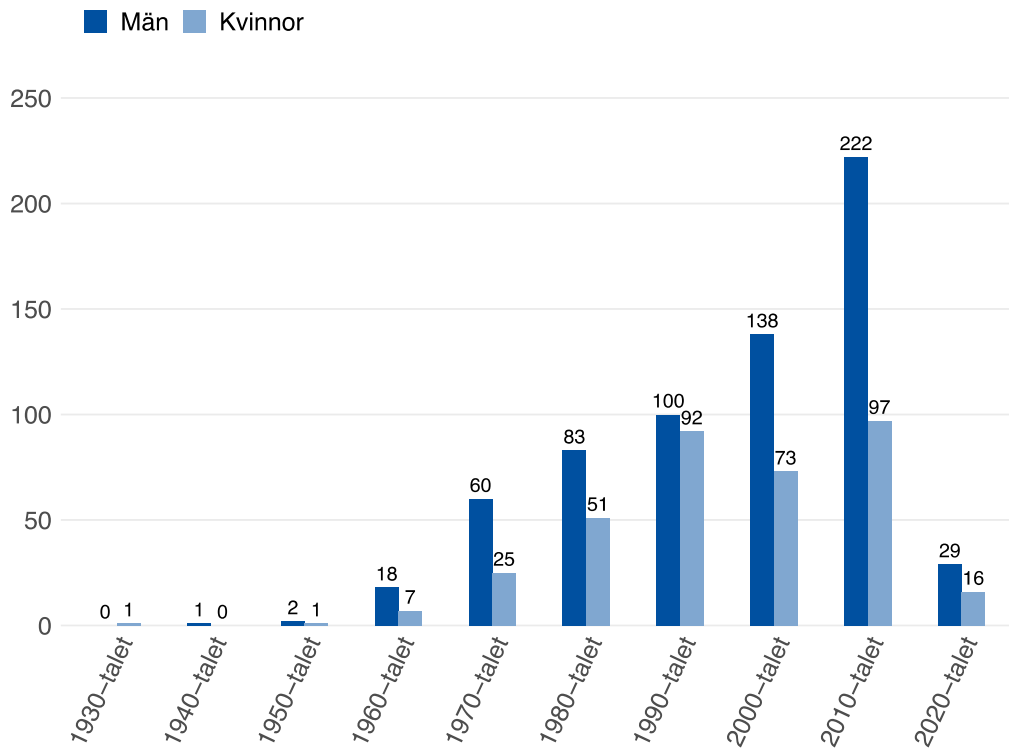
Figur 1 i denna rapport visar antalet besök per klinik som är registrerade i SveaTTR. Inte oväntat finns majoriteten av besöken registrerade på Norrlands universitetssjukhus (NUS) eftersom mycket av befintliga data är hämtade från en lokal och numer historisk databas på NUS. Dessutom har NUS flest patienter med ATTRv-amyloidosis under uppföljning i Sverige. Dock förväntas antalet besök öka för övriga kliniker de närmsta åren, främst vad gäller patienter med ATTRwt-amyloidosis.



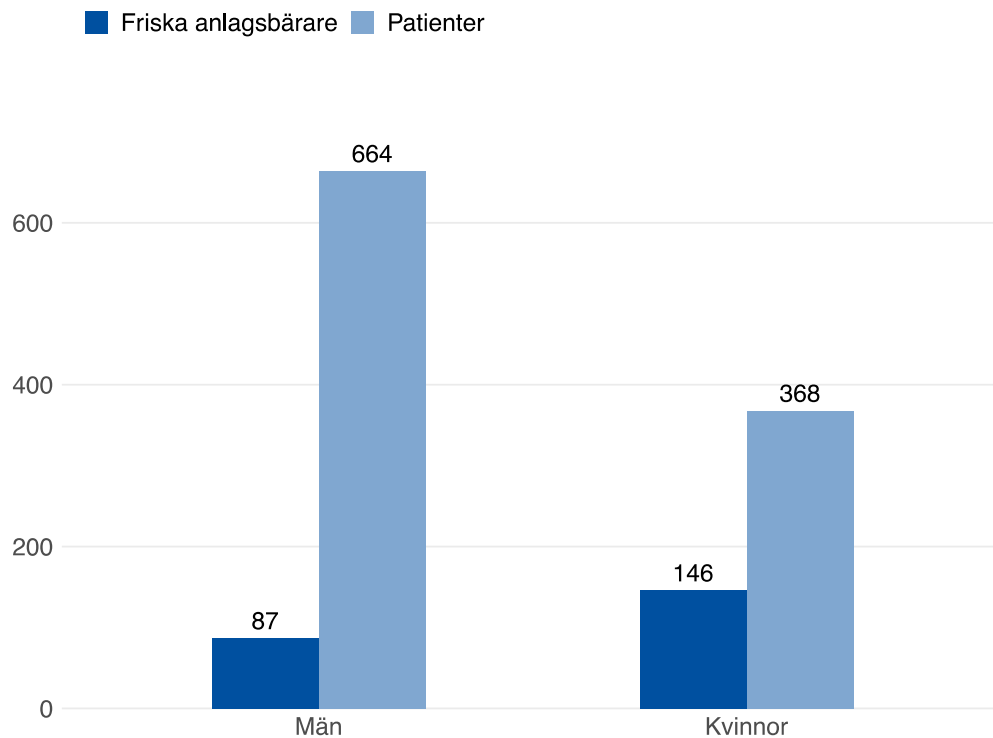
Figur 1. Antal besök per klinik. En patient kan ha besökt mer än en klinik.

3. Antal individer

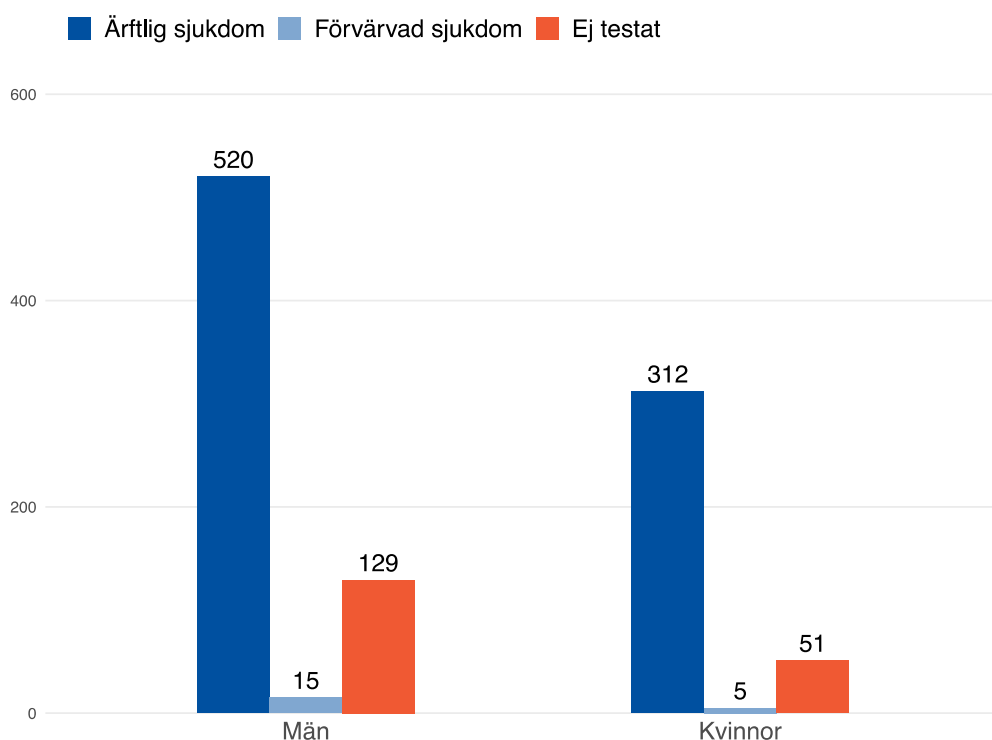
Nedan (Figur 2) visas antalet patienter som diagnosticerats med ATTR-amyloidosis per årtionde från 1940-talet och framåt. Det ses en stadig ökning av antalet nya fall över tid vilket sannolikt beror på en ökad medvetenhet om och en bättre diagnostik av sjukdomen. Samtidigt ökar andelen diagnostiserade män med tiden, vilket är svårare att förklara. Under 2010-talet diagnosticerades i genomsnitt 32 nya fall per år. Det lägre antalet diagnosticerade från 2020 till 2022 (45 stycken) är sannolikt delvis en effekt av coronapandemin. Figur 3 och 4 visar antalet individer i registret per 31 dec 2022 uppdelat på friska anlagsbärare och patienter med amyloidosis (Figur 3) samt patienter med ärftlig och förvärvad sjukdom (Figur 4). Fortsatt utgör patienter med ATTRv-amyloidosis den stora majoriteten, men över 200 friska anlagsbärare och enstaka patienter med ATTRwt-amyloidosis är också registrerade. De 180 individer som ej genomgått DNA-analys utgörs sannolikt av patienter med ATTRv-amyloidosis som diagnosticerats innan genetisk testning fanns tillgänglig.



Figur 2. Antal diagnostiserade patienter per årtionde, uppdelat på män och kvinnor.



Figur 3. Antal friska anlagsbärare och patienter med ATTR-amyloidosis uppdelat på män och kvinnor.



Figur 4. Antal patienter med ärftlig sjukdom (ATTRv), förvärvad sjukdom (ATTRwt) och patienter som inte genomgått genetisk testning men ändå fått diagnosen, uppdelat på män och kvinnor.

4. Andel avlidna

I december 2022 hade 71 % av registrerade patienterna med ATTR-amyloidos avlidit (Tabell 1). Totalt var 303 patienter fortfarande i livet, varav 65 % var män. Denna könsfördelning med viss manlig övervikt stämmer väl överens med tidigare svenska publikationer [1,2].

	N (%)
Män	468 (70.5%)
Kvinnor	261 (70.9%)

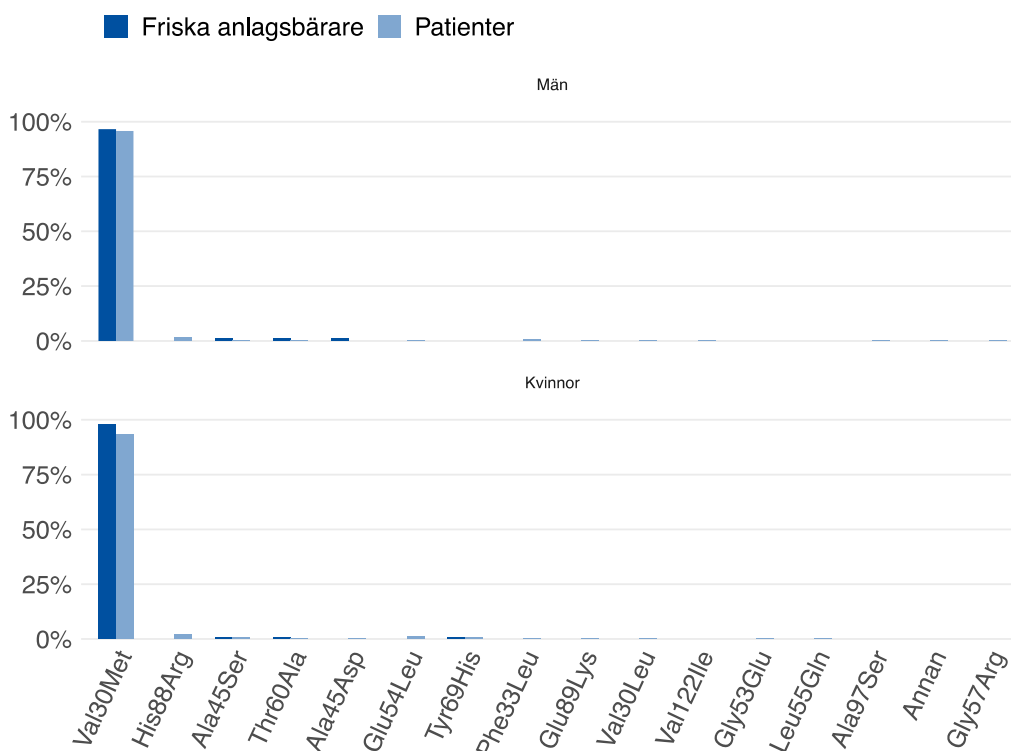
Tabell 1. Andel avlidna efter diagnos av amyloidos, uppdelat på män och kvinnor.

5. Täckningsgrad

Opublicerade data från en studie baserad på Socialstyrelsens patientregister från december 2018 anger att 325 patienter levde med ärftlig ATTR-amyloidos (ICD 10-kod E85.1) i Sverige då. Om man räknar med cirka 30 nya fall per år sedan dess borde det i december 2022 ha funnits upp mot 400 levande patienter i landet. Utifrån detta och de 303 patienter levande patienter som är registrerade i SveATTR bedöms täckningsgraden ändå vara hög (>75 %).

6. Genotyper

Drygt 95 % av alla friska anlagsbärare och patienter bär på den så kallade Val30Met (*p.Val50Met*)-mutationen som ger upphov till ATTRVal30Met-amyloidos som i Sverige även kallas Skelleftesjukan (pga. dess höga förekomst i trakterna runt Skellefteå). Den näst vanligaste varianten i registret är His88Arg (*p.His108Arg*)-mutationen som har sitt ursprung kring Siljan i Dalarna. Fördelningen av alla de 12 registrerade genotyperna visas i Figur 5. Tidigare studier har kunnat påvisa 14 olika genotyper i Sverige [3], vilket betyder att registrets täckningsgrad ännu inte är fullständig.



Figur 5. Procentuell fördelning av genotyp bland friska anlagsbärare och patienter med ATTRv-amyloidosis, uppdelat på män och kvinnor.

7. Patienternas ursprung

Majoriteten (92 %) av alla patienter har sitt ursprung i Västerbotten eller Norrbotten (Figur 6), vilket överensstämmer med utbredningen av den vanligaste genotypen Val30Met [3]. Därefter följer region Dalarna, Stockholm Skåne och Jämtland. I Dalarna och Jämtland finns släkter med andra genotyper (His88Arg resp. Ala45Ser), vilket bidrar till deras placering i tabellen. Grundprincipen är att släktens ursprungliga härkomst ska registreras i SveATTR, men om denna inte är känd anges i stället släktens senast kända härkomst vilket kan ha påverkat resultaten. Detta gäller särskilt för storstadsregionerna som har stor inflyttning från andra delar av landet.

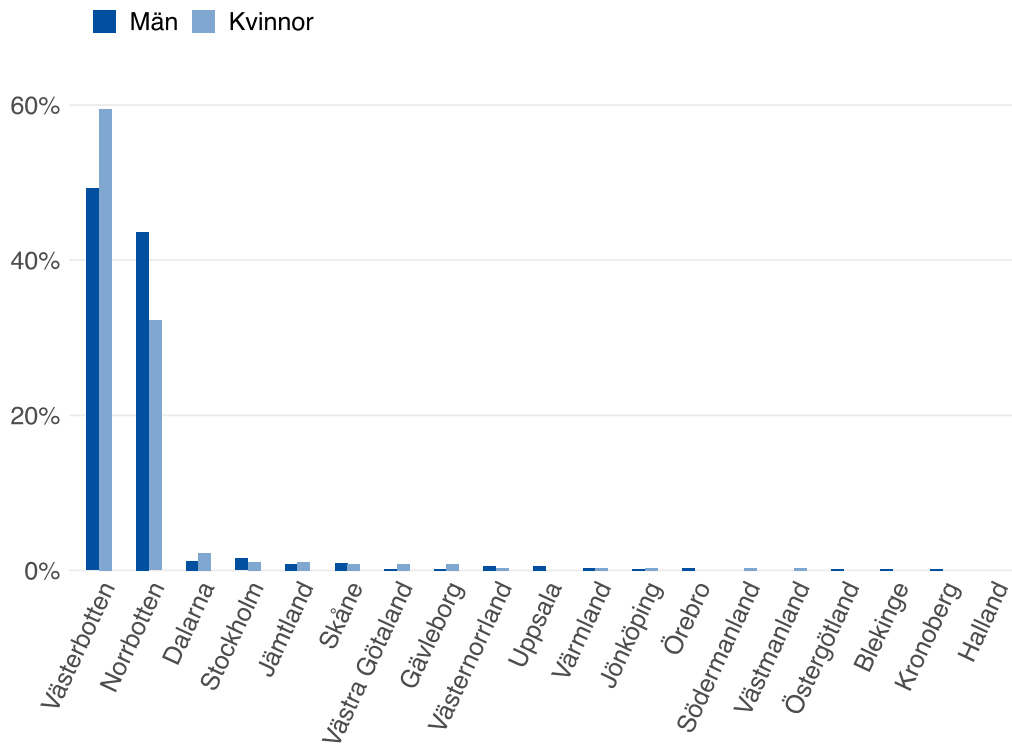
8. Ålder vid sjukdomsdebut

Medelåldern för sjukdomsdebut är cirka 61 år och är något lägre för kvinnor (60 år) än för män (62 år). Majoriteten av patienterna är äldre än 50 år vid debut och har därmed en ”sen” sjukdomsdebut (Figur 7), vilket stämmer väl med tidigare publikationer [1,4,5]. Värt att notera är också att vissa patienter blir sjuka först i 80-årsåldern och att den äldsta patienten hade symptomdebut vid 92 års ålder. Den lägsta registrerade debutåldern var 22 år, vilket stämmer med den tidigare lägsta kända debutåldern av ATTRv-amyloidosis i Sverige [1].

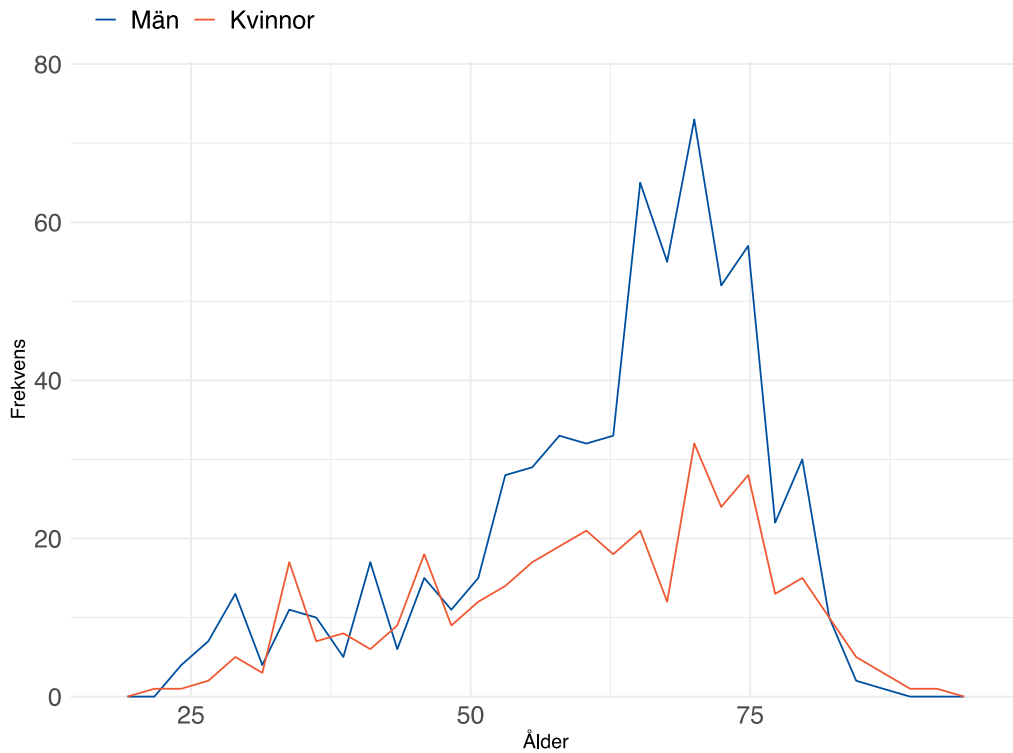
9. Ålder vid diagnos

Åldern vid diagnos av amyloidosis skiljer sig cirka 3 år från åldern vid sjukdomsdebut (Tabell 2), vilket talar för en viss fördröjning av diagnostiken. Tiden till diagnos är inte så väl studerad hos svenska patienter men en genomsnittlig fördröjning på 2–3 år mellan symptomdebut och diagnos verkar inte orimligt. Detta särskilt med tanke på de ofta diffusa debutsymtomen, sjukdomens ofullständiga genomslag och dess ibland höga debutålder [5]. Eftersom alla av dagens tillgängliga behandlingar har

bäst effekt tidigt i sjukdomsförloppet så är det ju dock önskvärt med en så tidig diagnostik som möjligt för att uppnå bästa möjliga behandlingseffekt.



Figur 6. Procentuell fördelning av ursprung (region) bland patienter diagnosticerade med amyloidos.



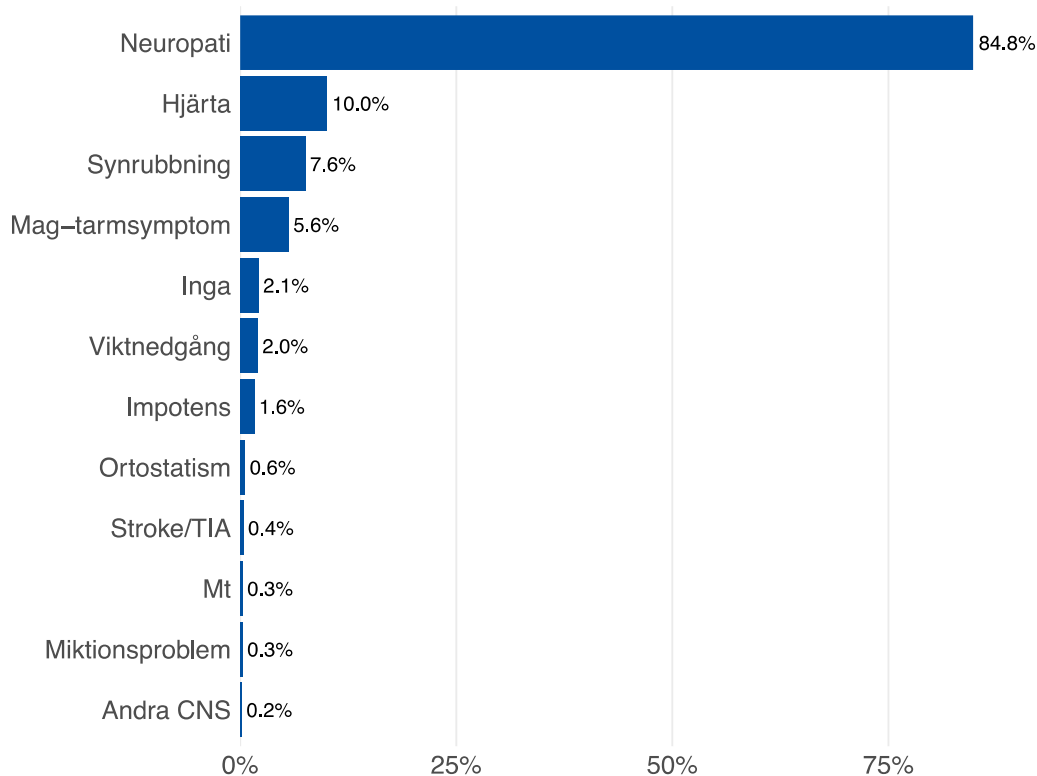
Figur 7. Fördelning av debutålder uppdelat på män och kvinnor.

	Min	Median	Medel	Max
Män	23.9	69.5	65.7	87.8
Kvinnor	22.5	66.4	63.8	93.6

Tabell 2. Ålder (år) vid diagnos av amyloidos uppdelat på män och kvinnor.

10. Symtom vid sjukdomsdebut

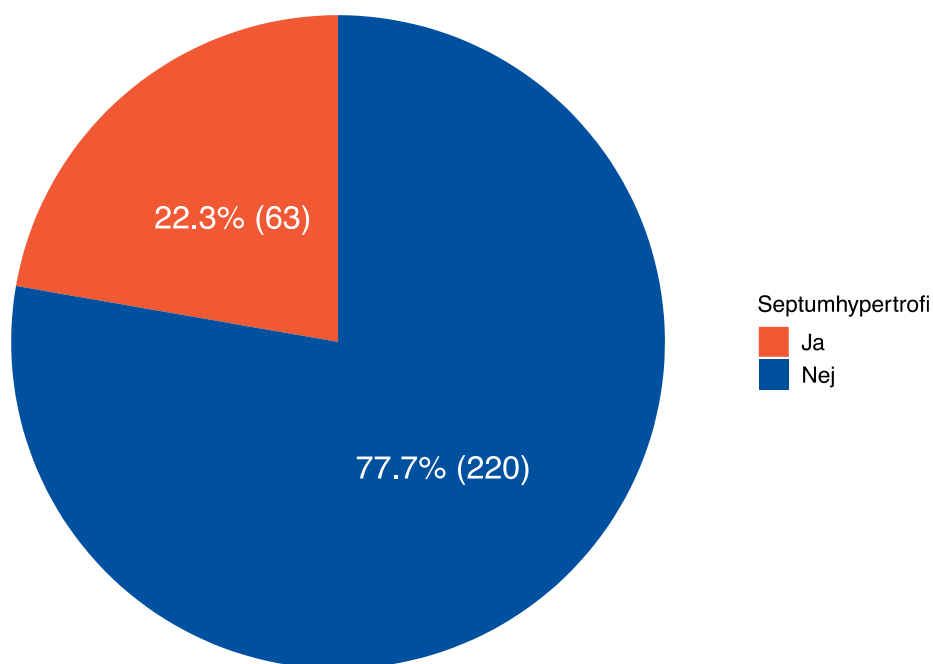
Cirka 85 % av alla patienter hade symtom av perifer neuropati vid sjukdomsdebut medan 10 % hade hjärtrelaterade symtom och 8 % hade synrubbing som debutsymptom. Sex procent av patienterna hade mag-tarmsymtom vid sjukdomsdebut. Tjugotvå patienter (2 %) hade inga debutsymtom utan diagnosticerades i samband med familjescreening eller pga. bifynd vid annan utredning. Detaljer redovisas i Figur 8. Det är viktigt att notera är att flera symtom kan förekomma parallellt, men att majoriteten av patienterna alltså hade besvär av åtminstone neuropati vid sjukdomsdebut. Dessa siffror stämmer ganska väl med tidigare rapporter [5,6], även om andelen med hjärtrelaterade symtom var något högre i detta material.



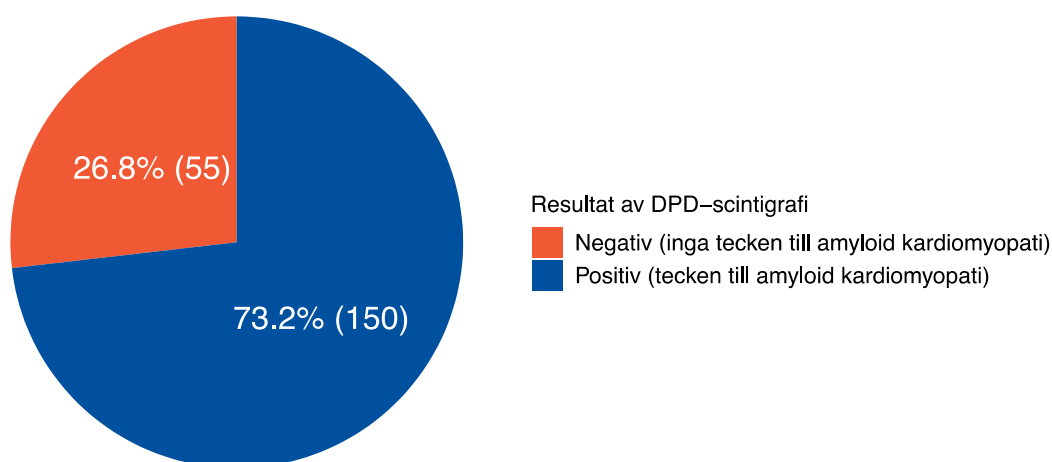
Figur 8. Procentuell fördelning av debutsymtom bland patienter diagnostiserade med amyloidos.

11. Tecken till amyloid kardiomyopati

Av de registrerade patienterna hade 283 patienter genomgått ultraljud av hjärtat vid det senaste besöket och 22 % av dessa hade påvisad septumhypertrofi med ett septum >12 mm (Figur 9). Tvåhundrafem patienter hade genomgått DPD-scintigrafi och denna visade tecken till amyloid kardiomyopati i 73 % av fallen (Figur 10). Enligt tidigare studier så har 57 % av patienterna med ATTRv-amyloidos den fibrilltyp (A) som medför risk för amyloid kardiomyopati [2] och därmed bör upp emot hälften av patienterna förr eller senare uppvisa tecken på detta. Eftersom en mindre andel av patienterna i registret genomgått ultraljud och DPD-scintigrafi av hjärtat så är dessa data lite svårtolkade, men antalet registrerade hjärtundersökningar har dock ökat tydligt sedan tidigare årsrapporter.



Figur 9: Antal patienter med septumhypertrofi vid senaste besöket. Patienter utan data exkluderade.



Figur 10: Antal patienter med resultat från DPD-scintigrafi. Patienter utan data exkluderade.

12. Samsjuklighet

Majoriteten av patienterna (83 %) hade ingen rapporterad samsjuklighet. Hypertoni var den vanligaste rapporterade samsjukligheten (6 %) före karpaltunnelsyndrom (5 %) och kronisk njursvikt (4 %). Detaljer redovisas i Tabell 3, men sannolikt föreligger underrapportering.

Ingen	859 (83.2%)
Hypertoni	57 (5.5%)
Karpal	48 (4.7%)
CKD	40 (3.9%)
IHD	33 (3.2%)
Diabetes	22 (2.1%)
Spinal	15 (1.5%)
KOL	8 (0.8%)

Tabell 3: Rapporterad samsjuklighet. CKD: kronisk njursvikt; IHD: ischemisk hjärtsjukdom; Karpal: karpaltunnelsyndrom; KOL: kronisk obstruktiv lungsjukdom; Spinal: spinal stenos.

13. Organtransplantation

Totalt 168 patienter hade genomgått organtransplantation varav den absoluta majoriteten (95 %) hade genomgått levertransplantation (Tabell 4). Sex patienter hade genomgått hjärttransplantation och två patienter hade njurtransplanterats. Uppgifter om hur många som genomgått kombinerade organtransplantationer saknas i nuläget.

Ingen	870 (84.3%)
Lever	160 (15.5%)
Hjärta	6 (0.6%)
Njure	2 (0.2%)

Tabell 4: Procentuell fördelning av organtransplantation bland patienter med amyloidos.

14. Annan behandling

Majoriteten av alla patienter i registret har inte behandlats med bromsmedicin, främst pga. att medicinsk behandling inte varit formellt tillgänglig fram till 2011 då tafamidis godkändes i EU. Genterapi med patisiran eller inotersen godkändes 2018 men blev i praktiken tillgängligt för användning i Sverige från 2020, liksom tafamidis 61 mg. Dessutom behöver patienter som genomgått levertransplantation generellt inte behandling med bromsmediciner. I Tabell 5 redovisas pågående medicinsk behandling. Totalt 69 patienter fick behandling med tafamidis medan 42 patienter fick behandling med genterapi. Tio patienter erhöll diflunisal medan en patient behandlades med doxycyklin och ursodeoxycholsyra (Dox). Sannolikt stämmer dessa siffror rätt väl men troligen finns en viss underrapportering. Att 60 % av patienterna inte fått någon medicinsk behandling torde vara lite högt, även om man räknar bort dem som levertransplanterats, eftersom målet idag är att alla patienter ska få någon form av sjukdomsmodifierande behandling.

Ingen	182 (60.1%)
Tafamidis 61 mg	48 (15.8%)
Patisiran	38 (12.5%)
Tafamidis 20 mg	21 (6.9%)
Diflunisal	10 (3.3%)
Inotersen	4 (1.3%)
Dox	1 (0.3%)

Tabell 5: Procentuell fördelning av pågående medicinsk behandling bland patienter med amyloidos.

Utöver organtransplantation och medicinsk behandling har vissa andra relevanta medicinska ingrepp registrerats. I Tabell 6 visas andelen patienter som erhållit pacemaker och som genomgått ögonkirurgi (vitrektomi) eller operation av karpaltunnelsyndrom och spinal stenosis. Sannolikt finns även här en underrapportering, åtminstone vad gäller vitrektomi och karpaltunnelsyndrom, då 63 svenska patienter hade genomgått vitrektomi redan 2005 [7] och då karpaltunnelsyndrom beräknas förekomma hos cirka 50 % av patienter med ATTRv-amyloidos och kardiomyopati [8].

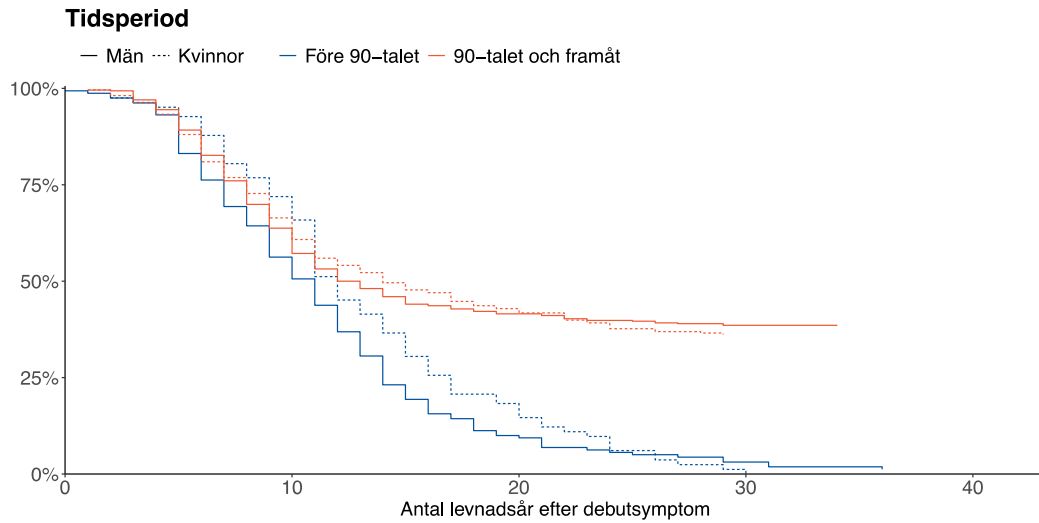
Ingen	870 (84.3%)
Pacemaker	121 (11.7%)
Vitrektomi	31 (3.0%)
Karpaltunnelsyndrom	28 (2.7%)
Spinal stenosis	5 (0.5%)

Tabell 6: Procentuell fördelning av annan kirurgi än transplantation bland patienter med amyloidos.

15. Överlevnad

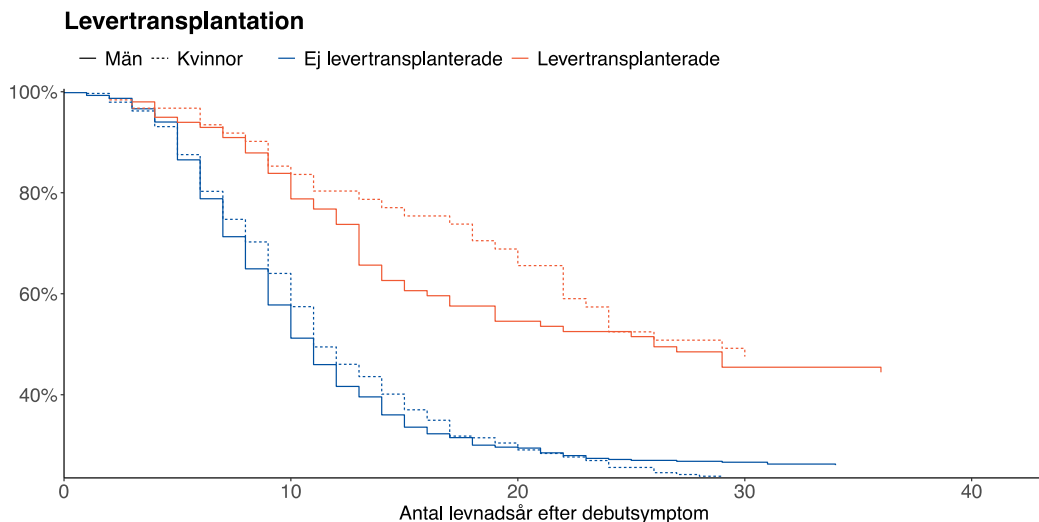
Tillsammans med data om kön, ålder och genotyp utgör uppgifter om överlevnad de mest robusta data i registret. Tidigare rapporter har angivit en medelöverlevnad från symptomdebut på cirka 11 år

utan sjukdomsmodifierande behandling [5]. De aktuella resultaten skiljer sig inte nämnvärt från detta, men noterbart är dock att vissa patienter levtt i över 30 år efter att sjukdomen debuterat (Figur 11 och 12).



Figur 11: Överlevnadssannolikhet efter debut för patienter med amyloidos, män jämfört mot kvinnor och uppdelat på diagnos före eller efter 1990.

Inga större skillnader i medianöverlevnad ses mellan män och kvinnor, förutom för levertransplanterade där män uppvisar en något sämre överlevnad. Tidigare publikationer talar inte för någon tydligt sämre sjukdomsprognos för män jämfört med kvinnor [5], även om män med sen sjukdomsdebut löper större risk för kardiomyopati än kvinnor och så även efter levertransplantation [4, 6]. Som väntat är medianöverlevnaden betydligt längre för dem som genomgått levertransplantation än för dem som inte gjort det (Figur 12). Dock finns det även individer bland de icke-transplanterade patienterna som levtt upp mot 30 år efter sjukdomsdebut, vilket talar för att sjukdomsförloppet varierar i svårighetsgrad och att även medicinsk behandling har god effekt i valda fall. Medianöverlevnaden är också längre för patienter som diagnosticerats efter år 1990 (Figur 11), vilket stämmer väl med de allt bättre behandlingsmöjligheterna från 90-talet och framåt då levertransplantation och medicinska behandlingar blivit tillgängliga. Detaljerade data på effekterna av medicinsk behandling på överlevnad saknas i detta skede.



Figur 12: Överlevnadssannolikhet efter debut för patienter med amyloidos, män jämfört mot kvinnor och uppdelat på levertransplantation eller ej.

16. Slutord

I denna tredje årsrapport från SveaTTR presenteras data för år 2022 men merparten av data är insamlad före 2010. Detta har förstås inneburit både fördelar och nackdelar, men den stora styrkan med materialet är mängden data som redan finns insamlad. En annan styrka är att den information som samlats in till registret trots allt varit relativt homogen genom åren. Glädjande nog har antalet patienter med registrerade data på ultraljud och DPD-scintigrafi av hjärtat ökat sedan ifjol medan övriga data är relativt oförändrade. Jag vill återigen rikta ett stort tack till alla dem som arbetat med registret genom åren och bidragit till all datainsamling!

Ännu finns ännu vissa förbättringar att göra, både vad gäller registrets utformning och innehåll, men SveaTTR har redan nu potentialen att bli ett viktigt och bra verktyg för utvärdering och utveckling av vården för patienter med ATTR-amyloidos. Detta är extra viktigt idag när flera nya och effektiva men kostsamma behandlingar finns tillgängliga. Förhoppningen är också att registret ska kunna stimulera till ett ökat nationellt samarbete kring vården och forskningen om sjukdomen, vilket känns extra viktigt i och med beslutet om nationell högspecialiserad vård gällande systemisk amyloidos. Tillsammans kan vi göra registret ännu mer komplett!

17. Referenser

1. Wixner J, Karling P, Rydh A m. fl. Gastric emptying in hereditary transthyretin amyloidosis: the impact of autonomic neuropathy. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Dec;24(12):1111-e568.
2. Paulsson Rokke H, Sadat Gousheh N, Westermark P m.fl. Abdominal fat pad biopsies exhibit good diagnostic accuracy in patients with suspected transthyretin amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Oct 8;15(1):278.
3. Suhr OB, Wixner J, Pilebro B m.fl. The Swedish landscape of hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid.* 2017 Mar;24(sup1):93-94.
4. Hörnsten R, Pennlert J, Wiklund U, Lindqvist P, Jensen SM och Suhr OB. Heart complications in familial transthyretin amyloidosis: impact of age and gender. *Amyloid*, June 2010; 17(2): 63–68
5. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl.* 1976;590:1-64.
6. Arvidsson S, Pilebro B, Westermark P, Lindqvist P och Suhr OB. Amyloid Cardiomyopathy in Hereditary Transthyretin V30M Amyloidosis - Impact of Sex and Amyloid Fibril Composition. *PLoS One.* 2015 Nov 23;10(11):e0143456.
7. Kawaji T, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Suhr OB och Tanihara H. Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas. *Amyloid.* 2010 Sep;17(3-4):105-8.
8. Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgärtner C, Schönland S, Hegenbart U m.fl. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol.* 2019 Dec;108(12):1324-1330.