

# Årsrapport för svenska transtyretinamyloidos- registret (SveATTR)

2023

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

# 1. Inledning

Det svenska transtyretinamyloidosisregistret, SveATTR, samlar data om patienter med transtyretinamyloidosis (ATTR-amyloidosis) och om anlagsbärare för den ärftliga formen av sjukdomen (ATTRv-amyloidosis, 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 (NUS) 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-amyloidosis och att underlätta klinisk forskning. Parallellt med detta finns också ett beslut om att systemisk amyloidosis omfattas av nationell högspecialiserad vård (NHV) och tre enheter (Umeå, Uppsala och Stockholm) har nu fått tillstånd av Socialstyrelsen att bedriva denna högspecialiserade vård från den 1 juli 2024. SveATTR blir därmed en naturlig samlingspunkt och en källa för uppföljning av data kring diagnostik och behandling av ATTR-amyloidosis.

Nedan följer den fjärde årsrapporten från registret för de data på genotyp, fenotyp, behandling och överlevnad för patienter med ATTR-amyloidosis som är insamlade till och med dec 2023. 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-amyloidosis (och är rapporterade från NUS) varför rapporten fokuserar på dessa patienter, medan friska anlagsbärare och patienter med förvärvad (ATTRwt) amyloidosis endast redovisas översiktligt.

Trots dessa reservationer är det ändå spännande att kunna presentera denna uppdaterade årsrapport från SveATTR, där knappt 1500 individer nu finns registrerade. Glädjande nog har andelen patienter med ATTRwt-amyloidosis och patienter från andra sjukhus ökat stadigt under de senaste åren!

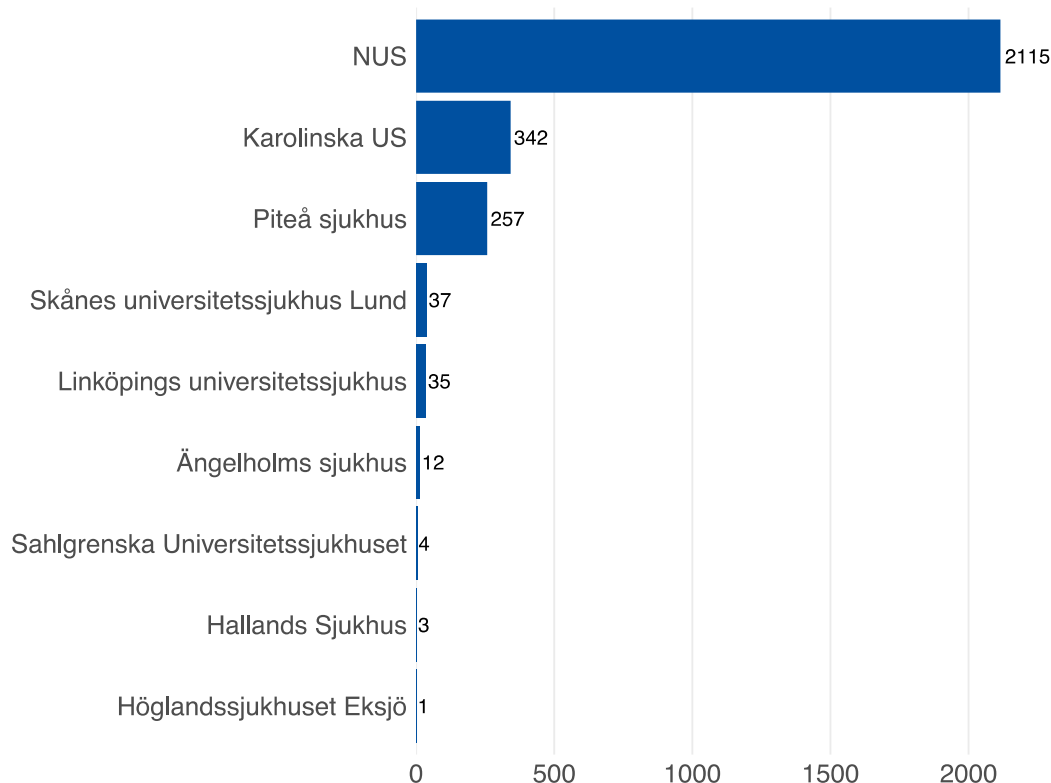
Umeå 2024-06-07

Jonas Wixner,

Ordförande och registerhållare

## 2. Produktion per klinik

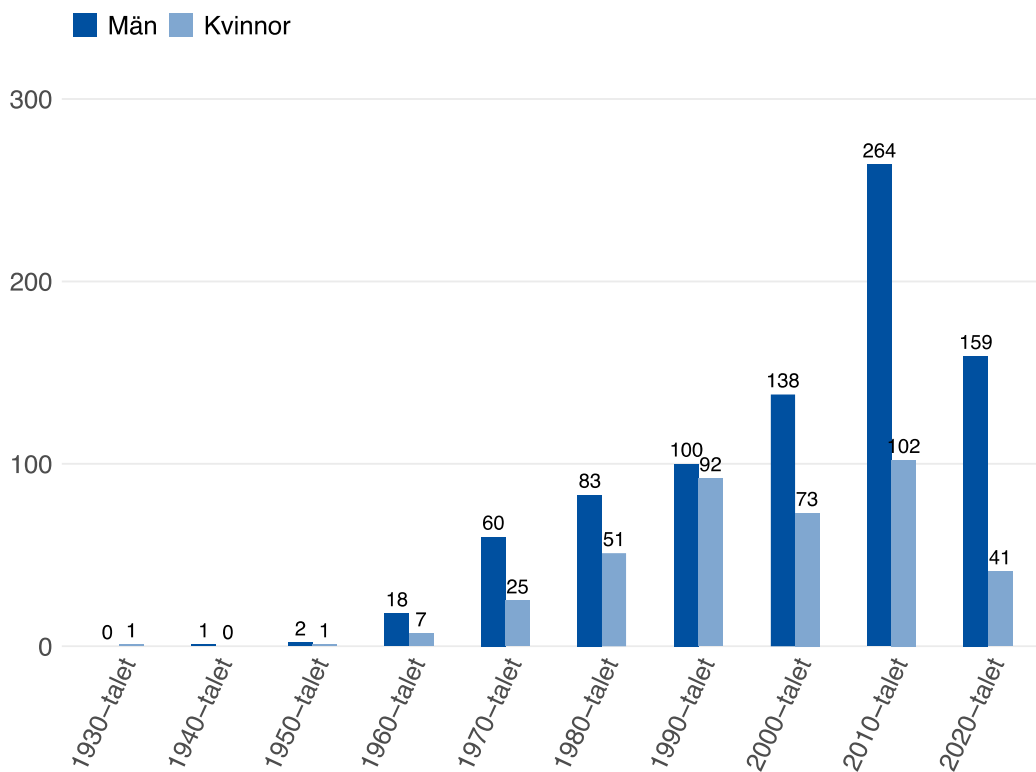
Figur 1 i denna rapport visar antalet besök per klinik som är registrerade i SveATTR. Inte oväntat finns majoriteten av besöken registrerade på Norrlands universitetssjukhus (NUS) eftersom mycket av befintliga data är hämtade från en lokal och numer historisk databas på NUS. Dessutom har NUS flest patienter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



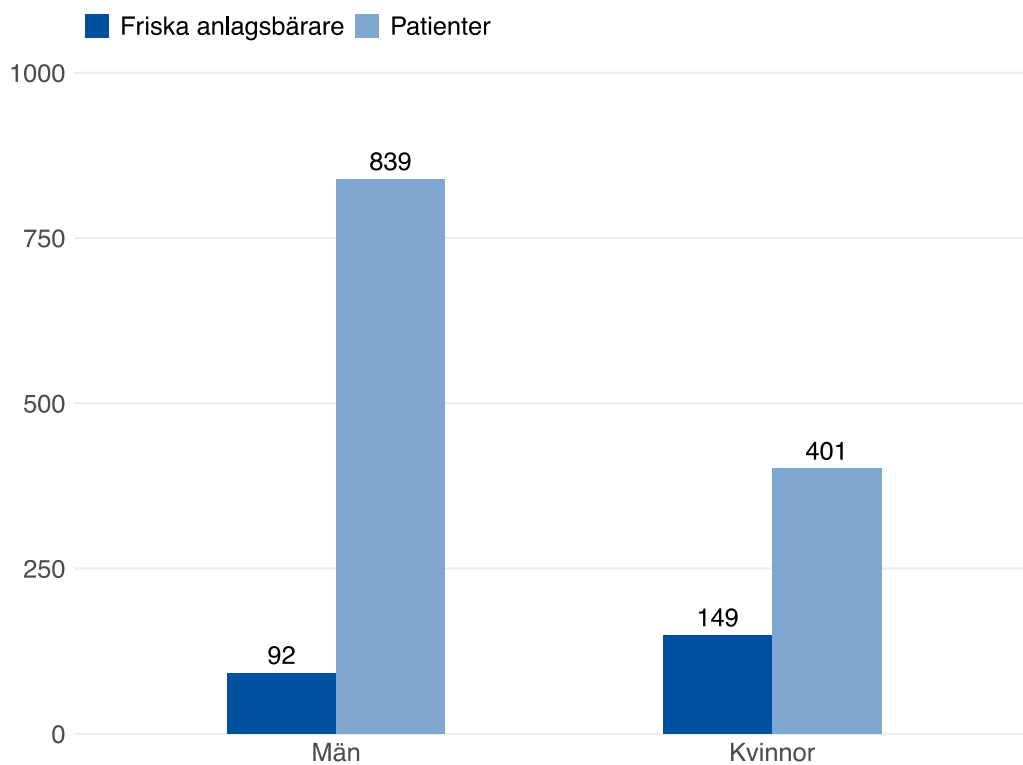
Figur 1. Antal besök per klinik. En patient kan ha besökt mer än en klinik.

## 3. Antal individer

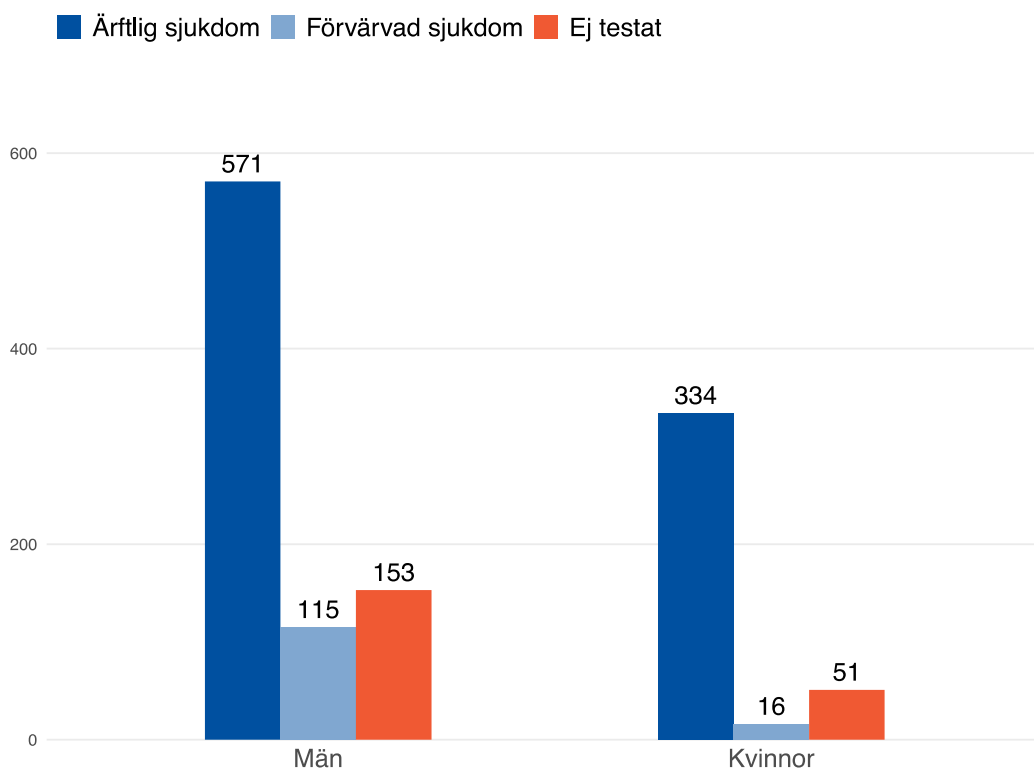
Nedan (Figur 2) visas antalet patienter som diagnosticerats med ATTR-amyloidosis per årtionde från 1940-talet och framåt. Det ses en stadig ökning av antalet nya fall över tid vilket sannolikt beror på en ökad medvetenhet om och en bättre diagnostik av sjukdomen. Samtidigt ökar andelen diagnosticerade män med tiden, vilket är svårare att förklara. Under 2010-talet diagnosticerades i genomsnitt 37 nya fall per år. Från 2020 till 2023 diagnosticerades 200 nya fall (50/år) vilket sannolikt är en effekt av fler nya fall av ATTRwt-amyloidosis. Figur 3 och 4 visar antalet individer i registret per 31 dec 2023 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 drygt 100 patienter med ATTRwt-amyloidosis är också registrerade. De 204 individer som ej genomgått DNA-analys utgörs främst 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 2023 hade 62 % av registrerade patienterna med ATTR-amyloidosis avlidit (Tabell 1), vilket är en lägre andel än 2022. Totalt var 467 patienter fortfarande i livet, varav 72 % var män. Denna könsfördelning med viss manlig övervikt stämmer ganska väl överens med tidigare svenska publikationer [1,2]. Dock har andelen män ökat sedan 2022 vilket sannolikt beror på en högre andel patienter med ATTRwt-amyloidosis som har en ännu större manlig övervikt än ATTRv-amyloidosis.

	N (%)
Män	502 (59.8%)
Kvinnor	271 (67.6%)

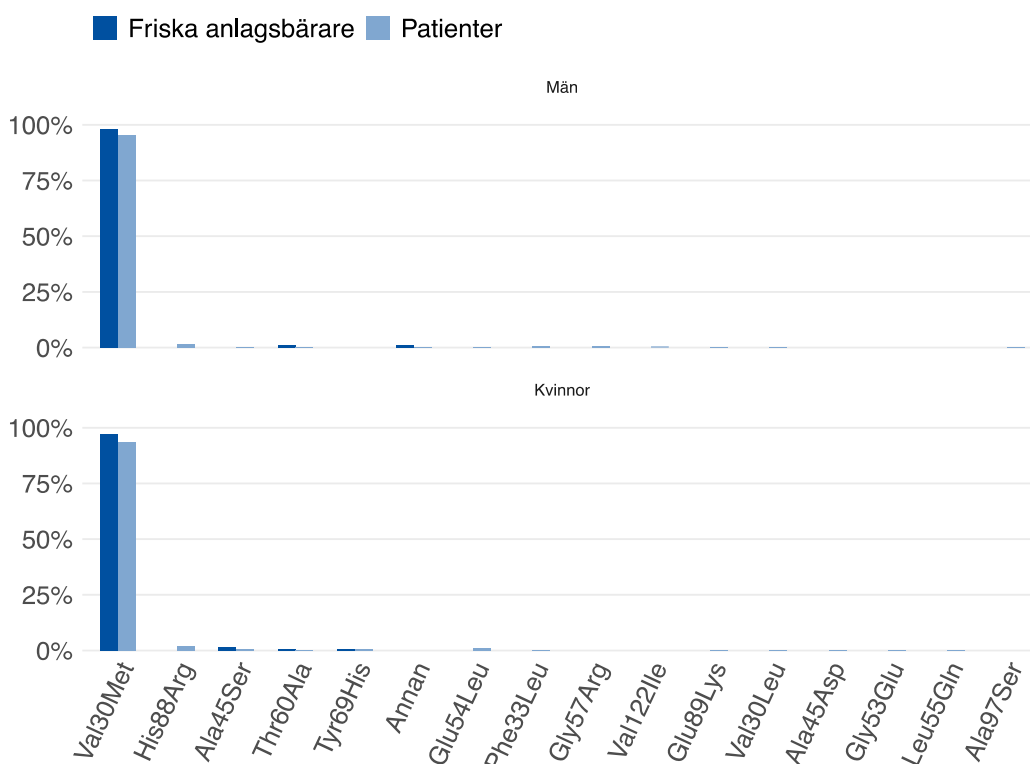
Tabell 1. Andel avlidna efter diagnos av amyloidosis, uppdelat på män och kvinnor.

## 5. Täckningsgrad

Opublicerade data från en studie baserad på Socialstyrelsens patientregister från december 2018 anger att 325 patienter levde med ärftlig ATTR-amyloidosis (ICD 10-kod E85.1) i Sverige då. Om man räknar med cirka 30 nya fall per år sedan dess, och ett antal dödsfall, så borde det i december 2023 ha funnits runt 400 levande patienter i landet. Utifrån detta och de 467 patienter levande patienter (varav åtminstone 11 % med ATTRwt-amyloidosis) som är registrerade i SveATTR bedöms täckningsgraden vara mycket hög för ATTRv-amyloidosis. Dock bedöms täckningsgraden för ATTRwt-amyloidosis fortsatt vara låg eftersom det beräknas finnas åtminstone 1700 patienter med ATTRwt-amyloidosis och hjärtsvikt i landet [3].

## 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 16 registrerade genotyperna visas i Figur 5. Tidigare studier har kunnat påvisa 17 olika genotyper i Sverige [4], vilket betyder att registrets täckningsgrad i princip är fullständig. Dessutom hade 11 % av alla patienter ATTRwt-amyloidos, dvs. normal genotyp utan *TTR*-mutation.

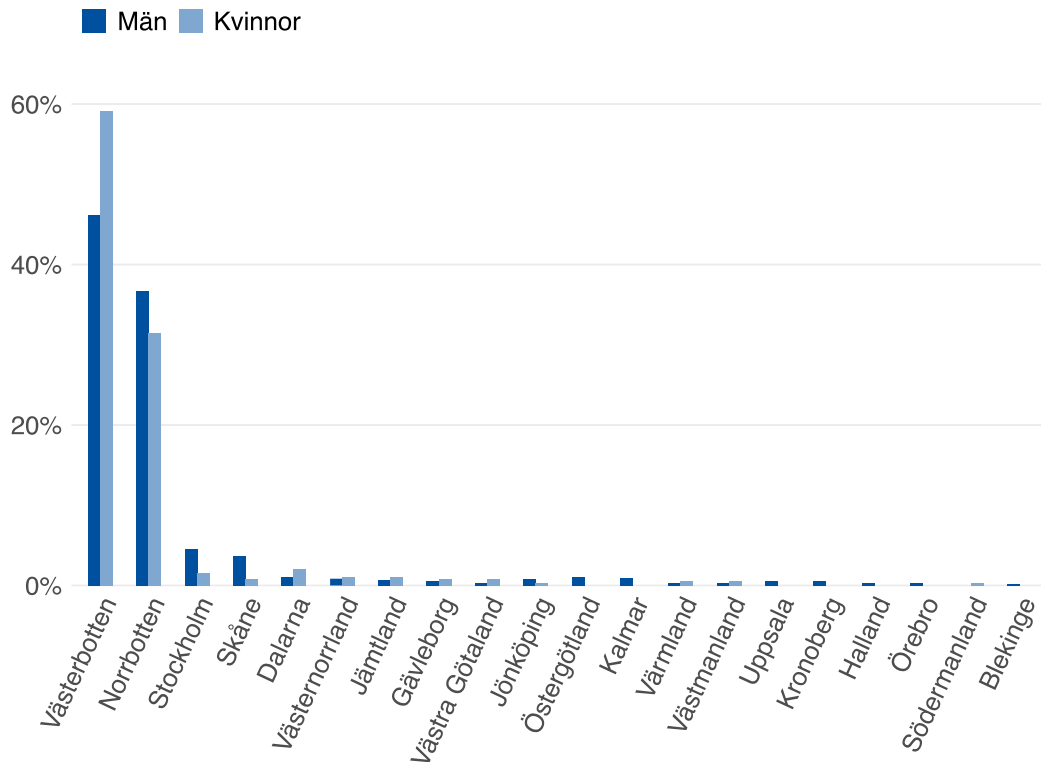


Figur 5. Procentuell fördelning av genotyp bland friska anlagsbärare och patienter med ATTRv-amyloidos, uppdelat på män och kvinnor.

## 7. Patienternas ursprung

Majoriteten (85 %) av alla patienter har sitt ursprung i Västerbotten eller Norrbotten (Figur 6), vilket överensstämmer med utbredningen av den vanligaste genotypen Val30Met [4,5]. Därefter följer region Stockholm, Skåne, Dalarna, Västernorrland och Jämtland. Stockholm och Skåne har nu en större andel patienter än tidigare år vilket talar för en ökad registrering av patienter i dessa regioner, kanske främst vad gäller ATTRwt-amyloidos. 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.



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

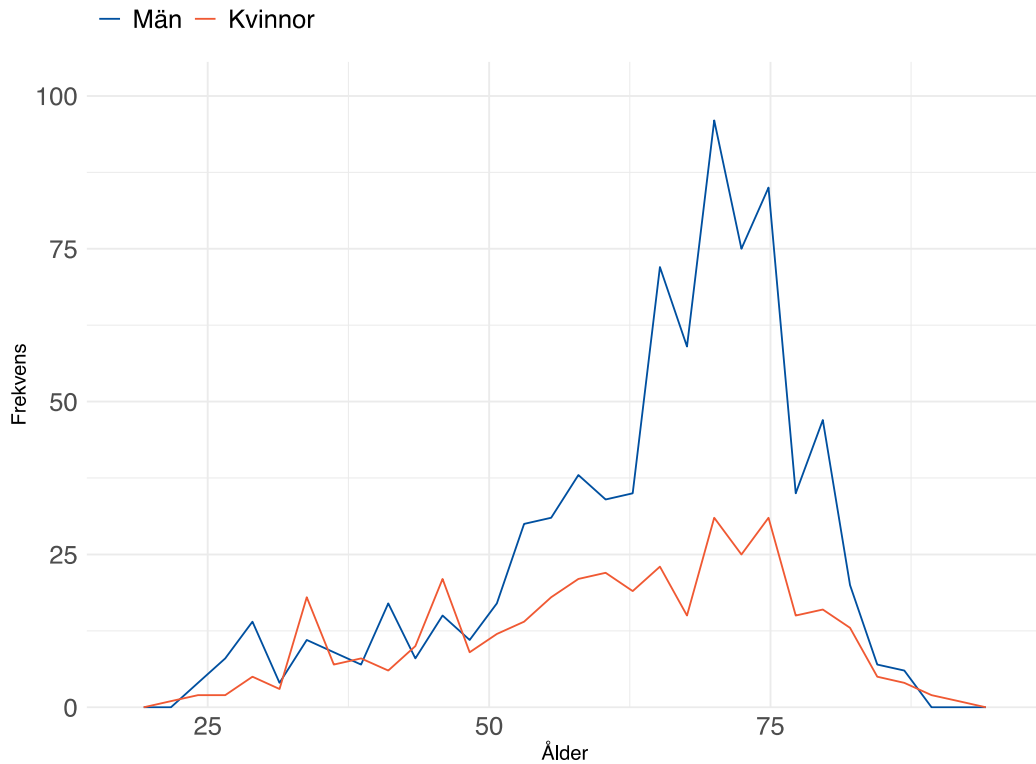
## 8. Ålder vid sjukdomsdebut

Medelåldern för sjukdomsdebut är cirka 62 år och är något lägre för kvinnor (61 år) än för män (64 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 [1,5,6]. 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-amyloidos i Sverige [1].

## 9. Ålder vid diagnos

Åldern vid diagnos av amyloidos 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 [6]. 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 7. Fördelning av debutålder (år) uppdelat på män och kvinnor.

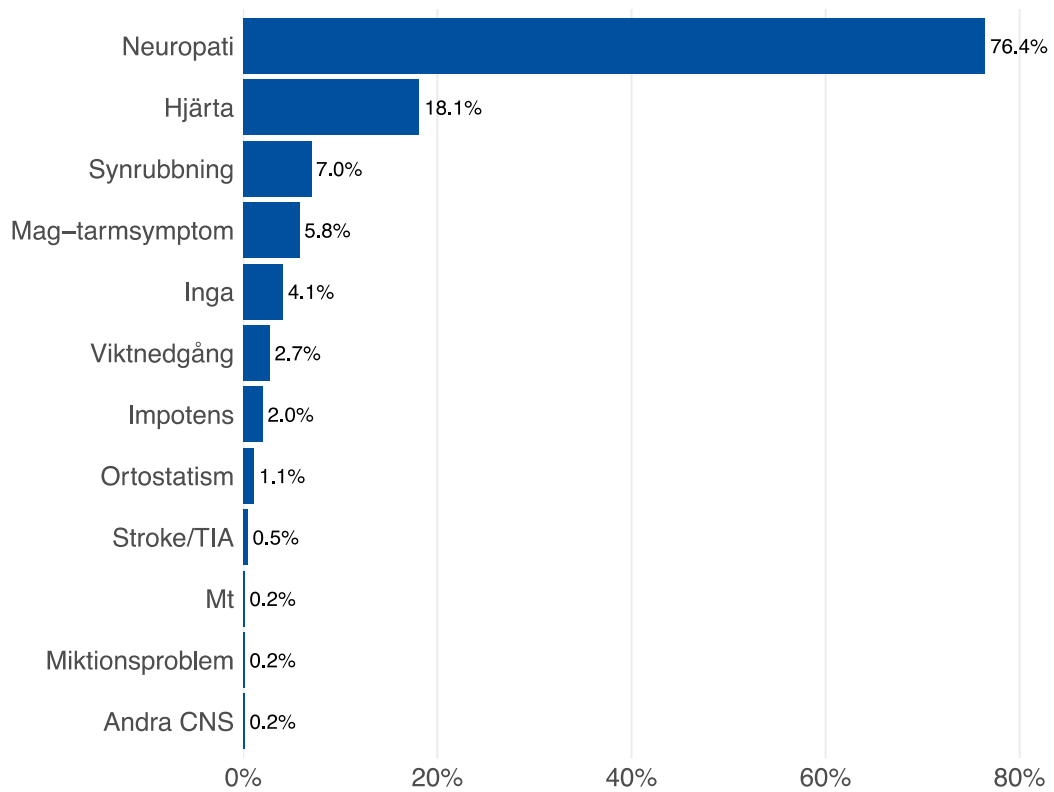
	Min	Median	Medel	Max
Män	23.9	70.9	67.4	91.6
Kvinnor	22.5	65.9	63.8	93.6

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

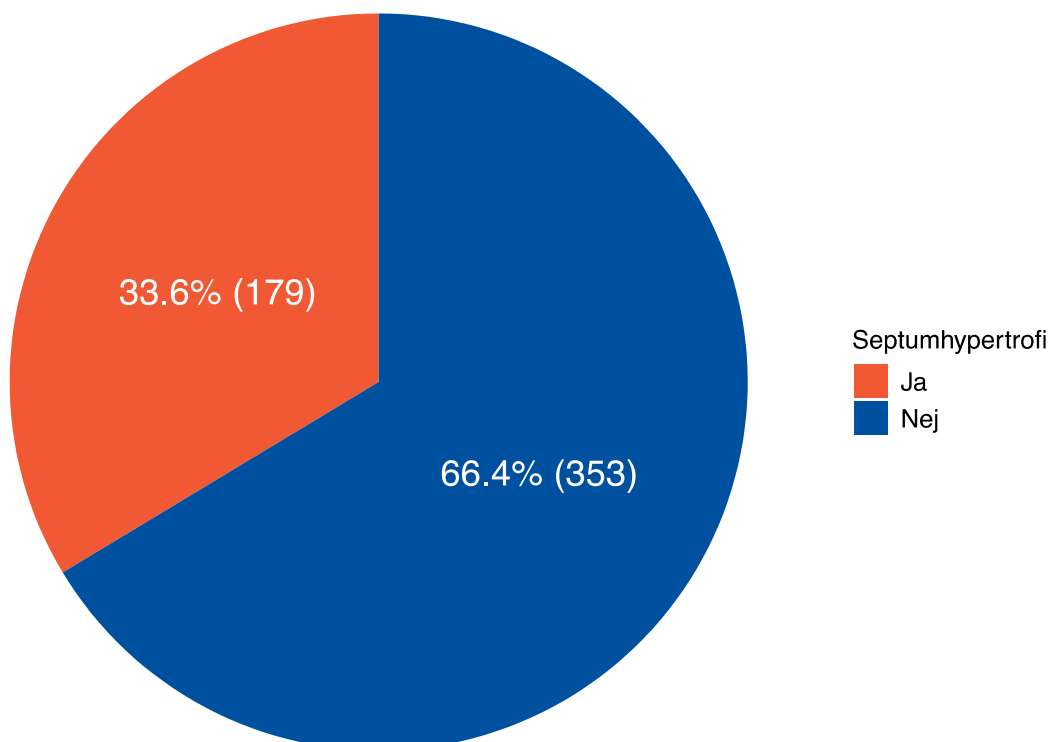
## 10. Symtom vid sjukdomsdebut

Cirka 76 % av alla patienter hade symtom av perifer neuropati vid sjukdomsdebut medan 18 % hade hjärtrelaterade symtom och 7 % hade synrubbningsymtom som debutsymtom. Sex procent av patienterna hade mag-tarmsymtom vid sjukdomsdebut. Femtioen patienter (4 %) 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 [6,7], även om andelen med hjärtrelaterade symtom var något högre i detta material. Andelen patienter med neuropatiska symtom har minskat mot tidigare

år medan andelen med hjärtrelaterade symtom har ökat, vilket speglar en ökad andel patienter med ATTRwt-amyloidosis i registret.



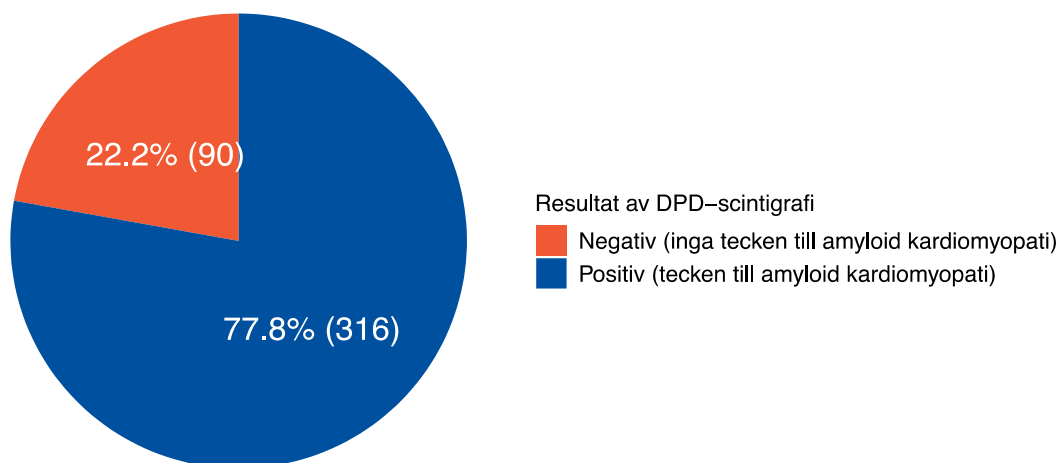
Figur 8. Procentuell fördelning av debutsymtom bland patienter diagnostiserade med amyloidosis.



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

## 11. Tecken till amyloid kardiomyopati

Av de registrerade patienterna hade 532 patienter genomgått ultraljud av hjärtat vid det senaste besöket och 34 % av dessa hade påvisad septumhypertrofi med en septumtjocklek >12 mm (Figur 9). Vidare hade 406 patienter genomgått DPD-scintigrafi och denna visade tecken till amyloid kardiomyopati i 78 % av fallen (Figur 10). Detta är en tydlig ökning av antalet hjärtundersökningar mot tidigare år och dessutom en större andel patienter med tecken till hjärtengagemang. Även detta bedöms relaterat till en större andel patienter med ATTRwt-amyloidos. 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.



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

## 12. Samsjuklighet

Majoriteten av patienterna (74 %) hade ingen rapporterad samsjuklighet. Hypertoni var den vanligaste rapporterade samsjukligheten (11 %) före karpaltunnelsyndrom (8 %) och ischemisk hjärtsjukdom (7 %). Detaljer redovisas i Tabell 3, men sannolikt föreligger underrapportering. Dock har andelen patienter med samsjuklighet ökat vad gäller hjärt-kärlsjukdom och karpaltunnelsyndrom, vilket även det torde vara relaterat till fler äldre patienter med ATTRwt-amyloidos.

Ingen	923 (74.4%)
Hypertoni	137 (11.0%)
Karpal	101 (8.1%)
IHD	80 (6.5%)
Diabetes	52 (4.2%)
Spinal	51 (4.1%)
CKD	49 (4.0%)
KOL	11 (0.9%)

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

## 13. Organtransplantation

Totalt 172 patienter hade genomgått organtransplantation varav den absoluta majoriteten (94 %) hade genomgått levertransplantation (Tabell 4). Sju patienter hade genomgått hjärttransplantation och tre patienter hade njurtransplanterats. Uppgifter om hur många som genomgått kombinerade

organtransplantationer saknas i nuläget. En viss ökning av antalet transplantationer ses sedan förra året, men de allra flesta patienter får i dagsläget medicinsk behandling i stället för organtransplantation.

Ingen	1075 (86.7%)
Lever	162 (13.1%)
Hjärta	7 (0.6%)
Njure	3 (0.2%)

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

## 14. Annan behandling

En stor andel 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 199 patienter fick behandling med tafamidis medan 37 patienter fick behandling med genterapi och 43 patienter erhöll diflunisal. En patient behandlades med doxycyklin och ursodeoxycholsyra (Dox). Sannolikt stämmer dessa siffror rätt väl men troligen finns en viss underrapportering. Att 45 % 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. Antalet patienter som behandlats med TTR-stabiliserare (tafamidis eller diflunisal) har ökat sedan 2022 medan antalet med genterapi har minskat något. Möjligen har några patienter som haft patisiran övergått till den nya behandlingen med vutrisiran som blev tillgängligt i slutet av 2023, men dessa har ännu inte hunnit tas med i rapporten.

Ingen	209 (44.8%)
Tafamidis 61 mg	165 (35.3%)
Diflunisal	43 (9.2%)
Patisiran	34 (7.3%)
Tafamidis 20 mg	16 (3.4%)
Inotersen	3 (0.6%)

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 stenos. Sannolikt finns även här en underrapportering, åtminstone vad gäller vitrektomi och karpaltunnelsyndrom, då 63 svenska patienter hade genomgått vitrektomi redan 2005 [9] och då karpaltunnelsyndrom beräknas förekomma hos cirka 50 % av patienter med ATTRv-amyloidos och kardiomyopati [10].

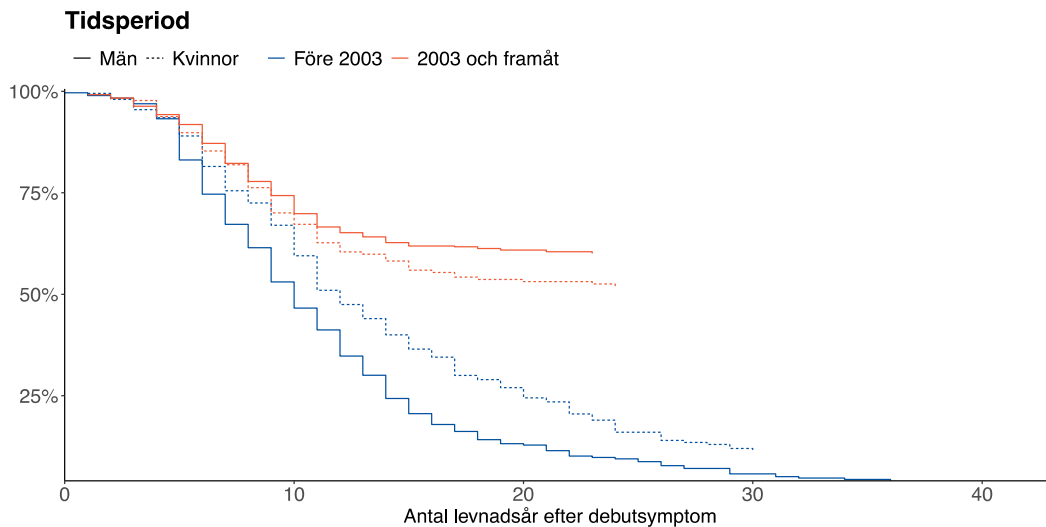
Ingen	980 (79.0%)
Pacemaker	169 (13.6%)
Karpaltunnelsyndrom	71 (5.7%)
Vitrektomi	39 (3.1%)
Spinal stenos	29 (2.3%)

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

## 15. Överlevnad

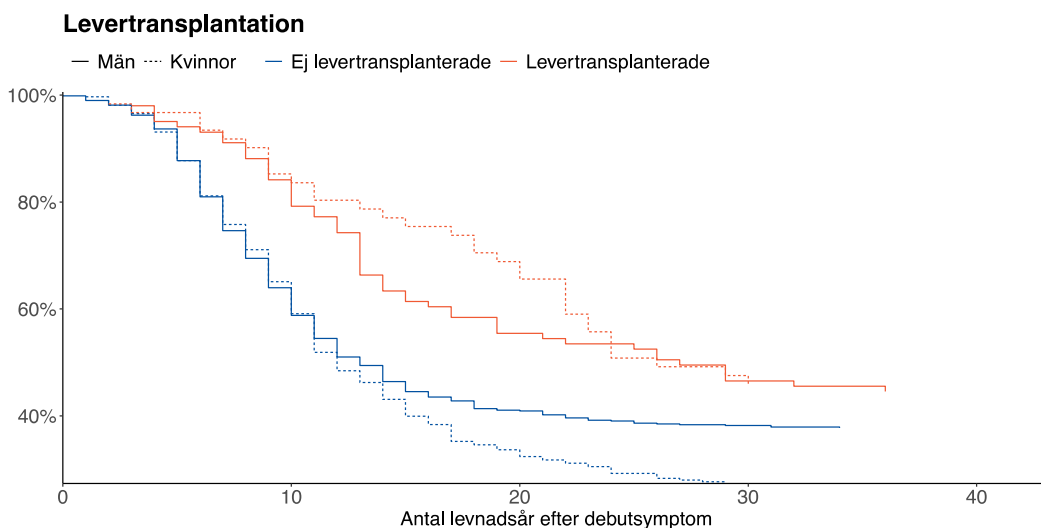
Tillsammans med data om kön, ålder och genotyp utgör uppgifter om överlevnad de mest robusta data i registret. Tidigare rapporter har angivit en medelöverlevnad från symptomdebut på cirka 11 år utan sjukdomsmodifierande behandling [6]. De aktuella resultaten skiljer sig inte nämnvärt från detta,

men noterbart är dock att vissa patienter levtt i över 30 år efter att sjukdomen debuterat (Figur 11 och 12).



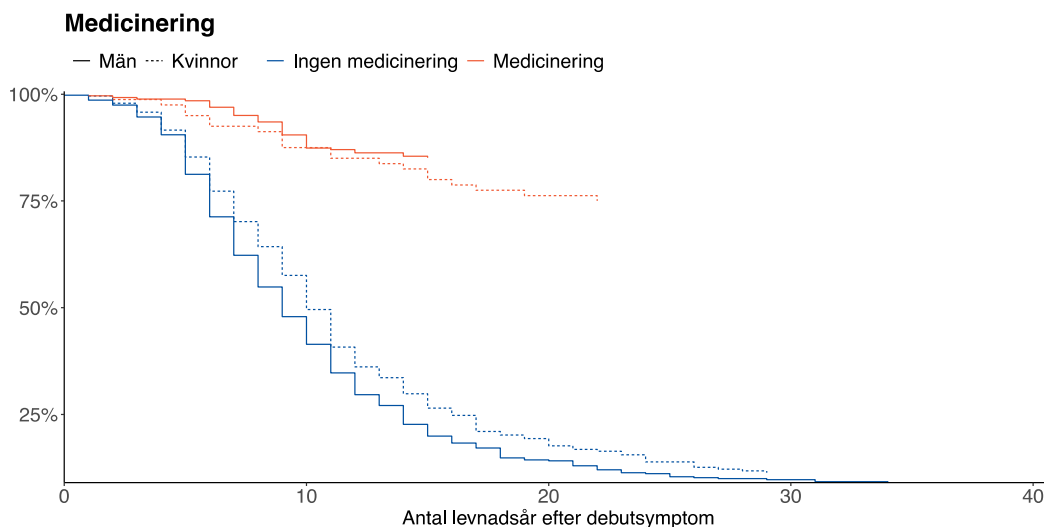
Figur 11: Överlevnadssannolikhet efter debut för patienter med amyloidos, män jämfört mot kvinnor och uppdelat på diagnos före eller efter 2003.

Medianöverlevnaden är längre för patienter som diagnosticerats efter år 2003 (Figur 11), som var mediantiden för diagnos, vilket stämmer väl med de allt bättre behandlingsmöjligheterna från 90-talet och framåt då levertransplantation och medicinska behandlingar blivit tillgängliga. Inga större skillnader i medianöverlevnad ses mellan män och kvinnor, förutom för levertransplanterade och patienter diagnosticerade före 2003, där män uppvisar en något sämre överlevnad. Tidigare publikationer talar inte för någon tydligt sämre sjukdomsprognos för män jämfört med kvinnor [6], även om män med sen sjukdomsdebut löper större risk för kardiomyopati än kvinnor och så även efter levertransplantation [5,7]. 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.



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

Nytt för årets rapport är att vi också tagit med överlevnadsanalyser för patienter som behandlats med bromsmedicin. Även om uppföljningstiden är kortare för dem som fått medicinsk behandling så ses även här en bättre överlevnad för dem som fått behandling (Figur 13).



Figur 13: Överlevnadssannolikhet efter debut för patienter med amyloidos, män jämfört mot kvinnor och uppdelat på medicinsk behandling eller ej.

## 16. Slutord

I denna fjärde årsrapport från SveATTR presenteras data för år 2023 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. Glädjande nog har antalet ATTRwt-patienter samt data på ultraljud och DPD-scintigrafi av hjärtat ökat sedan ifjol medan övriga data är relativt oförändrade. Den ökade andelen patienter med ATTRwt-amyloidos har förändrat en del av de andra resultaten och framöver kommer vi sannolikt att behöva redovisa ATTRv- och ATTRwt-amyloidos separat. Vi kommer även att behöva uppdatera listan på preparat som används som bromsmedicin då vutrisiran (Amvuttra) nu finns tillgängligt och då eplontersen (Wainua) kan komma att godkännas för ATTRv-amyloidos under det närmsta året.

Fortsatt är täckningsgraden för ATTRwt-amyloidos långt ifrån komplett medan de allra flesta levande patienter med ATTRv-amyloidos är nu registrerade i SveATTR. Ett minimum är att vi framöver registrerar alla patienter med ATTRwt-amyloidos som får medicinsk behandling men ju fler som registreras desto bättre möjlighet till uppföljning och utvärdering även av denna patientgrupp.

Hittills har några ansökningar om datauttag för forskning från SveATTR inkommit men mig veterligen har ännu inga vetenskapliga publikationer gjorts. Den första publikationen från registret torde dock inte vara så långt borta.

Jag vill återigen rikta ett stort tack till alla dem som arbetat med registret genom åren och bidragit till all datainsamling. Tillsammans kan vi göra registret ännu mer komplett och hjälpa till att utveckla vården för patienter med ATTR-amyloidos!

## 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. Lindmark K, Pilebro B, Sundström T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb;8(1):745-749.
4. Wixner J, Anan I, Pilebro B m.fl. Ärftlig transthyretinamyloidos – från lindring till potentiell bot. *Läkartidningen.* 2022 Jun 3;119:21202.
5. Suhr OB, Wixner J, Pilebro B m.fl. The Swedish landscape of hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid.* 2017 Mar;24(sup1):93-94.
6. 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
7. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl.* 1976;590:1-64.
8. 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.
9. 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.
10. 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.