

1] Projekt som låg till grund för ansökan till FAMY 2019:

### En longitudinell studie av biomarkörer hos asymtomatiska anlagsbärare för TTR-FAP samt för uppföljning av patienter med känd TTR-FAP

Patienter och sk friska anlagsbärare med TTR mutation följs upp longitudinellt under 5 år.

Neuropatigraden mäts med NIS-LL, Kumaomto, FAP, PND skalorna.

Livskvalitet följs med EG-5D-5L och RODS-SIQ livskvalitetsskalorna.

Patienter/anlagsbärarnas grad av organpåverkan kartläggs med tillhörande undersökningar och blodprovtagning (gäller hjärta, njurar, tarm och ögon).

Forskningsblodprov för biomarkörstudie tas vid varje årligt besök.

Status:

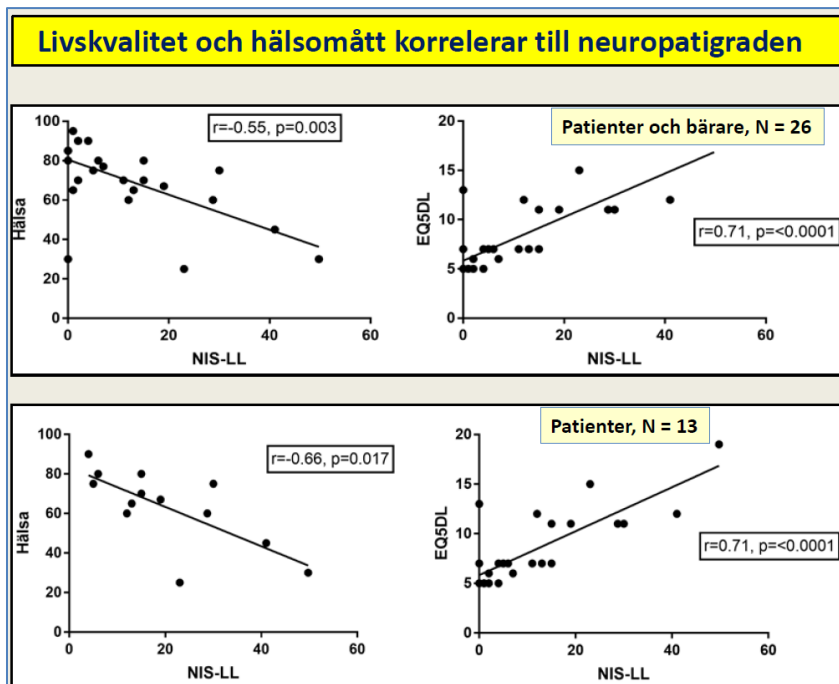
Etiska ansökan beviljad under 2018.

Biobanksansökan beviljad under 2019.

Apparaten Sudoscan köpts in (totalkostnad 170.000 kr) delvis med anslag fr FAMY. Apparaten kommer att användas from 2020 för att mäta sympatikusfunktionen i handflator och fotsulor hos anlagsbärare och patienter över tid.

37 patienter med familjär amyloid polyneuropati (FAP) har inkluderats (17 anlagsbärare och 20 patienter). 34 av dessa patienter inkluderats under 2019.

#### Preliminärt resultat:



OBS! Notera att detta är en prospektiv longitudinell studie på minst 5 år, och därmed kommer det att dröja ett tag med biomarkörresultaten.

## **2] En deskriptiv studie av patienter med hTTR-amyloidos (FAP) i den icke-endemiska regionen, Stockholm**

Studie startad under hösten 2017 och avslutad under våren 2019, i samarbete med Amyloidoscentret i Umeå och med stöd från Pfizer.

### **Bakgrund:**

Sverige är en av tre största endemiska regionen i världen för FAP, med en incidens på 2.02 per million. I de endemiska regionerna i landet, dvs. Västerbotten och Norrbotten är incidensen 45.28 per million, vilket motsvarar 77% av alla diagnosticerade fall i Sverige. För 20 år sedan uppmärksammades patienter med FAP främst i de endemiska regionerna i Sverige, men tack vare intern migration och immigration upptäckts nya fall av FAP numera även i icke-endemiska regioner i landet såsom i Stockholm. Under de senaste fem åren har antal patienter som har erhållit diagnos hTTR-amyloidos (FAP) i Stockholm ökat konstant, jämfört med få fall innan dess. De flesta, men inte alla patienter som är diagnosticerade i Stockholm, härstammar från de endemiska regionerna, men sådana mönster har inte kartlagts systematisk tidigare. Det finns anledning att tro att patienter med FAP i icke-endemiska regioner i landet får diagnosen i ett senare stadium av sjukdomen eftersom sjukdomen är relativt okänd såväl bland patienter som sjukvården utanför den endemiska Västerbotten/Norrbotten. Därmed kan det tänkas att patienter i Stockholm hunnit utveckla ett mer avancerat stadium av sjukdomen FAP vid tidpunkt för diagnos jmf patienter i Västerbotten/Norrbotten där såväl patienter som sjukvården har en högre medvetenhet om FAP. Att få starta bromsande terapi mot FAP först sent under förloppet av sjukdomen, kan antas påverka prognosen negativt.

### **Syfte:**

Syftet med studien varit att identifiera patienter med FAP som diagnostiserats i Stockholm och kartlägga ifall det föreligger skillnader beträffande tid det tar att få diagnos, samt skillnad beträffande förlopp och prognos jämfört med matchade patienter diagnostiserade under samma tidsperiod i Västerbotten/Norrbotten.

### **Material:**

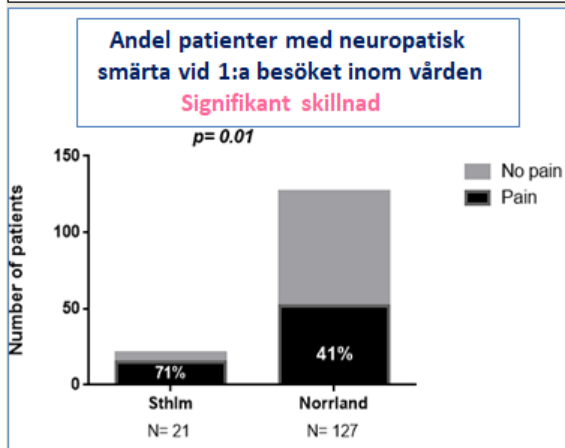
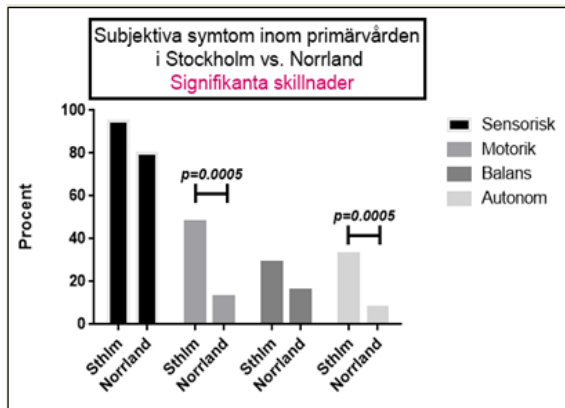
Tjugoen patienter med FAP i Stockholm, och 134 med FAP i Västerbotten/Norrbotten identifierats genom sökning efter ICD 10 koderna för FAP (E85.1-3) i öppen- och slutenvårdsregister inom Karolinska sjukhuset och på Amyloidoscenter i Umeå. Klinisk information samlats från elektroniska patientjournaler på Neurologiska kliniken Karolinska, andra sjukhus resp. primärvården inom SLL samt från elektroniska slutenvårds- och öppenvårds- och primärvårds patientjournaler i Västerbotten/Norrbotten (tillgänglig sedan 2006).

### **Statistik:**

Icke-parametrisk Mann Whitney multiple comparisons test. Fishers exact test för utvalda parametrar. P är signifikant om <0.05.

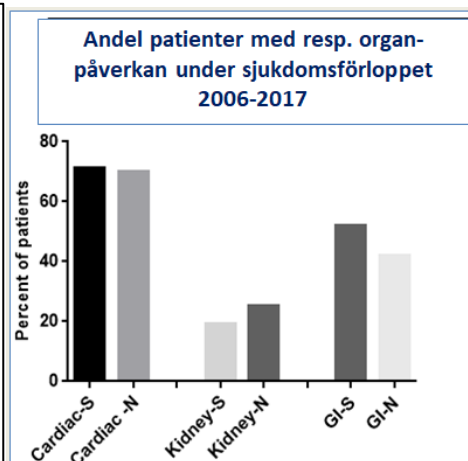
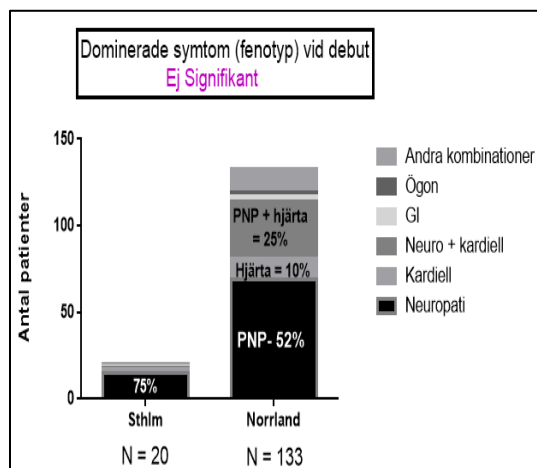
### **Preliminära signifikant /statistiskt säkerställda resultat:**

- 1] Ingen skillnad beträffande debutålder (63 vs. 60), ålder vid 1:a besök inom primärvården, ålder vid diagnos, eller sjukdomsduration före första besöket inom vården ses mellan patienter i Stockholm och Västerbotten/Norrbotten.
- 2] FAP patienter i Stockholm har redan hunnit utveckla en fullbordad grovtrådspolyneuropati innan de söker vård för första gången.
- 3] Vanligare med ett högre FAP stadium i Stockholm jmf Norrland vid tidpunkt för diagnos.
- 4] Fler patienter har motoriska symtom, balanspåverkan redan vid 1:a kontakttillfälle inom vården i Stockholm än i Norrland.



5] Vanligare med kombinerad polyneuropati + hjärtpåverkan vid debut i Norrland jmf Stockholm, men andel patienter med hjärtpåverkan under sjukdomsförloppet är lika

*OBS! skillnader vad gäller metoder för hjärtdiagnostisk föreligger*



6] Vanligaste skäl till försenad diagnos (diagnos > 3m efter nybesök) på Amyloidos centra är negativa vävnadsbiopsier, som gör att man behöver beställa ytterligare biopsier innan diagnosen kan säkerställas.

Skäl till försenad diagnos på Amyloidos Center
<a href="#">Negativa vävnadsbiopsier</a>
<a href="#">Misstanke om andra polyneuropatier (CIAP, CMT, CIDP)</a>
<a href="#">Samtidig Sjögren syndrom</a>
<a href="#">Samtidig paraprotein</a>
<a href="#">Misstanke om motorneuron sjukdom (ALS)</a>
<a href="#">Misstanke om Addisons sjukdom</a>

#### Slutsatser:

Patienter som söker vård för de första FAP symtom i Stockholm är lika gamla som patienter som gör det i Västerbotten/Norrboten, och haft en lika låg sjukdomsduration före det första besöket inom vården som de i Västerbotten/Norrboten. Samtidigt har Stockholmpatienter en högre polyneuropatigrad när de söker vård för första gången jmf med patienter som söker vård i Västerbotten/Norrboten. Detta aspeglar sannolikt skillnader i sjukdomsförloppet i olika regioner, av skäl som inte står klart ännu.

Fördröjning med att sätta diagnosen FAP på specialiscenter i Stockholm är längre än på Amyloidoscentret i Umeå, pga skillnader i rutiner kring var/hur fettbiopsier analyserats mellan dessa två regioner.

Trots en fördröjning av diagnos mellan regionerna, är tid mellan symtomdebut och tidpunkt för start av anti-amyloid terapi lika mellan regionerna. Detta är det sannolika skälet varför sjukdomsförloppet avspeglat i andel patienter som råkar ut för hjärt-, njur- och gastrointestinal påverkan efter diagnossättning inte skiljer sig mellan regionerna.

#### Aktivitet gällande studien under 2020:

Under våren 2020 kommer mortalitetsdata att analyserats och jämförts mellan regionerna. Arbetet kommer att mynna i ett manus som avses skickas för submission under hösten 2020.