

SNEMA mötet, Göteborg 190313

Nationellt vårdprogram – anestesi vid neuromuskulära sjukdomar. *Christopher Lindberg, Neurologen Sahlgrenska Universitetssjukhuset*

Arbetsgrupp startades på SNEMAs initiativ under 2018 för att forma ett nationellt vårdprogram för anestesi-relaterade frågor vid neuromuskulära sjukdomar. Tanken är ett ha nationellt konsensus för sövning och hantering av anestesikomplikationer vid neuromuskulära sjukdomar. Viss hänsyn kommer också att tas till obstetriska frågor.

Arbetsgruppen består av:

Christopher Lindberg	Neurologen, Sahlgrenska
Gunilla Islander	Neuroanestesi Lund
Lars Klintberg	Kardiolog Sahlgrenska
Laleh Zarrinkoob & Muscha Turm	Neuroanestesi Umeå
Kristina Lidström	Tema Neuro Karolinska
Göran Solders	Tema Neuro Karolinska

Ytterligare medlemmar som kommer att adjungeras i sinom tid: Klinisk farmakolog, lungspecialist, och gynekolog.

Arbetet hittills: Startmöte på Arlanda nov 2018 där man valde mall för vårdprogrammet (baserad på Orfanet), samt en lista på de neuromuskulära sjukdomstillstånd som skulle ingå i vårdprogrammet. Man beslutade också att ta upp dystrofia myotonica (DM) som den första sjukdomen att granska. Arbetet med DM börjar närma sig sitt slut. Nästa sjukdomstillstånd som kommer att tas upp för vårdprogrammet kommer att vara Duchenne.

Arbetsgruppen planerar förankra vårdprogrammet även hos Svenska Föreningen för Anestesi och Intensivvård, till att börja med på SFAIs årsmöte i sept.

Under Q & A diskuterades platsen där vårdprogrammet kommer att anslås. Ett av dessa ställen bestämdes bli SNEMAs hemsida. Fn finns det inga ambitioner från arbetsgruppen att försöka publicera vårdprogrammet i en vetenskaplig tidskrift. Under Q & A bestämdes också att vårdprogrammet offentliggörs per diagnos och inte först där samtliga diagnosgruppen har tagits upp, med tanke på att det kommer att ta en relativt lång tid att bli klar med samtliga de neuromuskulära tillstånd som skall ingå.

Erfarenhet av Spinraza behandling av barn. *Mar Tulinius, Drottning Silvias barnsjukhus, Sahlgrenska*

SMN beror på en homozygot deletion av SMN1 genen. Fenotypen av SMA, dvs huruvida man får en svårare eller lindrigare sjukdom avgörs av antal kompenserande SMN2 genkopior.

	<u>Antal SMN2 kopior</u>	<u>Naturalförlopp</u>
SMA 0:	1st	Dör intrauterint
SMA I:	2 st	Dör inom 1-2 år efter partus
SMA II:	2-3 st	Debut 6-18m åldern; Lär sig sitta
SMA III:	3-4 st	Debut > 18m åldern; Lär sig gå
SMA IV:	≥ 4 st	Vuxendebuterande vid 20-30åå

Uppskattningsvis finns 80 barn och ca 120 vuxna med Spinal Muskelatrofi (SMA) i Sverige:

SMA I = 15 barn och ungdomar

SMA II = 80 barn och ungdomar + vuxna

SMA III = 110 barn och ungdomar + vuxna

Nusinersen (Spinraza®)

Anti-sens oligonucleotide. FDA/EMA godkänt.

Splicar in exon 7 i SMN2 genen, och förbättrar kvaliteten av SMN2 proteinet.

Passerar ej BBB, därmed behövs intratekal behandling.

SMA I] I princip utvecklas barn som fått tidig behandling normalt. Ju äldre (särskilt efter 6-7åå) desto mindre svar får man vid SMA I.

NFL normaliseras vid dos 5. Även tau och GFAP.

SMA typ II] Effekt efter 6 månader. Gjorde ingen LP på normalgruppen.

Leder till ökade indirekta kostnader hos de barn som överlever, men som har en terapikrävande funktionsnedsättning, ventilator, logoped, fysioterapi mm.

Övriga terapier på gång:

-Novartis small molecule (oral) fas I-II studier.

-Roche small molecule (oral) fas II-III studier.

-Alexis virusvektor. För in SMN1 genen. Fas I visat god tolerabilitet. Fas II/III planeras.

Ny behandling vid aTTR (FAP – familjär amyloid polyneuropati) – Ole Suhr, Nationellt aTTR centrum Umeå

Hereditär TTR amyloidos (hATTR) förekommer numera i hela Sverige, fastän den är fortfarande endemisk i Norrland.

50% av patienterna saknar hereditet för hATTR i anamnesen

Vävnadsdiagnostik:

Bukfettbiopsi: Viktig med en stor mängd fett.

I Umeå tas 8 mm hudstans.

Fettbiopsin analyseras hos Prof Per Wetermark, Klinisk Patologi, Uppsala Akademiska Sjukhuset.

Prof. Westermark kan typ bestämma TTR amyloidfibrillerna:

Typ A: Blandad fulllängd + fragment: Ses hos yngre patienter. Större risk för hjärtpåverkan. Kan missas i biopsin pga den lilla mängden amyloid som deponeras oftast fläckvis.

Typ B: Enbart fulllängd: ses hos något äldre. Mindre risk för hjärtpåverkan. Bättre svar på levertransplantation. Troligen bättre svar på Vyndaquel jmf Typ A.

-DPD hjärtscint:

Påvisar amyloid i hjärtat

Bäst för Typ A fibriller. Kan missa typ B fibriller.

Kan ev likställas bukfettbiopsi för att påvisa amyloidutfällning i någon vävnad.

-PIB-PET är mer sensitiv än DPD scint för detektion av hjärtamyloidos, särskilt vid typ B fibriller.

Terapi

Patisiran (Onpattro[®]) sannolikt kommer att börjar användas redan under 2019-2020.

Si-RNA kopplad till APO-E för upptag i lever efter iv inj.

Leder till nedtryckning av s-TTR.

Kontinuerlig iv behandling behövs

S-TTR sjunker snabbt efter en iv inj. 80 % nedtryckning av sTTR korrelerar med en god klinisk effekt.

Biverkningar: flushing.

Godkänd FDA/EMA

TLV/NT råds förhandlingar pågår fn.

Annan godkänd terapi:

Inotersen (Tesgedi[®])

Anti-sens oligonukleotid

Ges sc

Kan ge trombocytopeni

Bromsar försämring av NIS+7 (neuropati skala) jmf placebo. Notera att Patisiran tom förbättrar NIS+7 poäng jmf placebo.

Godkänd FDA/EMA

Framtid terapi:

CRISP/Cas9 lipid nanopartiklar innehållande RNA som översätts till Cas9. Detta tas upp av cellkärnan och editerar TTR genen. Single dose med långvarig effekt.

Prioritering vid ny och dyr behandling av ovanliga sjukdomar – Lars Sandman, NT- rådet

NT rådets arbete beskrivs:

-Utmaningen med sällsynta tillstånd

-Evidensläget

-Prissättning av nya läkemedel

2% av Sveriges befolkning lider av ovanliga tillstånd. Lm för 1/10 av dessa på nuvarande prisnivåer (ca 3 milj per pat och år) = 13% av hälso och sjukvårdsbudget.

Olika principer som styr hur en ny behandling prioriteras och prissätts

1) Prioritering & människovärdesprincipen

Kön, kronologisk ålder, tidigare livsstil och socioekonomiska faktorer skall inte påverka beslut.

Kronologisk ålder: Ej prio barn framför vuxna/äldre, om ej finns andra skäl kopplat till effekt eller svårighetsgrad).

Biologisk ålder samt framtid livsstil skall kunna påverka beslut.

Är det faktum att patienterna tillhör en liten grupp relevant?

Rena tillhörigheten till en patientgrupp med en mkt ovanlig diagnos skall i sig inte vägas in.

2) Behovs/solidaritetsprincipen

Största behoven kopplas till de svåraste sjd och den sämsta livskvaliteten.

Resurser skall tilldelas de som har de största behoven.

Solidaritetsaspekten är kopplad till utjämnad i tillgänglighet och utfall, att svaga gruppers behov ska uppmärksammas och ges samma vikt som starka gruppers behov.

Personcentrerad vård problematiserar behovsynen.

3) Kostnadseffektivitetsprincipen

Vad är en rimlig relation – idag informell gräns på lite drygt 1 miljon per QALY.

Qaly = $\frac{\text{Kostnad för en ny terapi} - \text{kostnad för existerande terapi}}{\text{Effekt för en ny terapi} - \text{effekt av existerande terapi}}$

Qaly= 1 år med optimal livskvalitet

Qaly principen idag: en högre Qaly (dvs 2 milj kr) accepteras för sällsynta sjukdomar än vanligt förekommande sjukdomar

Forskning i Linköping visar att Qaly >250.000 kr innebär att resurser behöver omfördelas från en patientgrupp till en annan, dvs varje ny terapi med Qaly >250.000 kr, tränger undan en redan existerande behandling med samma kostnad.

Kardiell diagnostik och behandling vid muskelsjukdomar – Lars Klintberg, Mölndals sjukhus, Sahlgrenska.

Lars beskrev behov för kunskapsstyrning för kardiella komplikationer av neuromuskulära sjukdomar.

Dystrofia Myotonika, typ 1

Finns inte riktiga bra riktlinjer för kardiell uppföljning av patienter med DM1.

Anestesispekter kommer att tas upp i det pågående arbete med vårdprogram för anestesi vid neuromuskulära sjd.

Behov av monitorering av hjärtrytm med glesa intervall. Risk för arrytm (pacemakerbehov). Risk för stroke pga förmaksflimmer (OAC behov).

Vanliga kardiella händelser vid DM1

- Sinusknutedysfunktion: sinus bradykardi
- Intermittenta AV block, oftast mest uttalad nattetid
- Bifascikulärt grenblock
- Förmaksfladder vanligare än flimmer
- Hypertrof kardiomyopati, kronisk perikardit

Ökad risk för synkopé, och därmed pacemakerindikation vid:

- PQ > 240ms i kombination m QRS > 120ms
- PQ > 240ms + paroxysmal flimmer/fladder

-Preoperativ hjärtbedömning

UCG högst 1 år

Om normalt vilo-ekg, måste ej holter. Annars holter.

-Graviditet

Ucg och holter högst ett år gammalt

Duchenne muskeldystrofi

Alla utvecklar dilaterad kardiomyopati.

Vanligt med ökad hjärtfrekvens. Betablockad bör ges för att hålla HF < 70.

LV strain ter sig lovande vid eko. MR visar förändring redan vid 8-10åå.

Pro-BNP begränsat värde. Kan vara normalt trots hjärtsvikt. Årligt eko.

Duchenne och Becker har likvärdiga nivåer av pro-BNP.
Kortikosteroider bromsar utveckling av hjärtsvikt vid dystrofinopatier.

Limb-Girdle Muskeldystrofi (LDMD)

Risk för ventrikulär arrytmi och dilaterad kardiomyopati varierar beroende på subtyp av LGMD.
Emery Dreyfuss ökad för arrytmirisk, både vid X-bundna formen och vid Lamin A/C mutation.
Vanligt med behov av ICD pacemaker och å sikt även hjärttransplantation.

Rapport från SNEMA stipendiet 2018

Dr. Ana Radovic på Neurologiska kliniken Karolinska Huddinge var mottagare av SNEMA rese-
/auskulteringsstipendiet 2018.

Ana redovisade för sin auskultation på Neuromuskulära Centrum på University of Chicago USA juli
2018.

NÄSTA MÖTE
Linköping 2020-03-11