

## Minnesanteckningar - SNEMAs årsmöte i Örebro 2018-03-14

*Antecknat av Dr. Ivan Kmezcic & Rayomand Press*

### Nu möjligt att erbjuda genterapi mot SMA, men vilka SMA-typer skall behandlas?

*Sofia Botella, Neurologiska kliniken Karolinska Universitetssjukhuset*

Sofia Botella redovisade för genetiken bakom hereditär spinal muskelatrofi (SMA) samt den nya tillgängliga genterapin mot den. SMA är en autosomal recessiv (AR) sjukdom som orsakas av mutation i Survival Motor Neuron (SMN1) genen på kromosom 5, vilket leder till brist på SMN-protein i motoriska neuron. Den vanligaste mutation (95%) är en deletion, medan i övriga 5% av fallen utgörs mutationen av en punktmutation i genen. Brist på SMN protein leder till nedre motorneuronskada som i sin tur orsakar muskelsvaghet och atrofi samt neuromuskulär respiratorisk påverkan. Det finns ett samband mellan mängd nivå av residual SMN-protein och SMA svårighetsgraden. Produktion av SMN-protein kodas även av SMN2 genen som finns närbelägen på samma kromosom. SMN2 genen kodar för SMN protein som till större del, men inte helt liknar SMN protein tillverkad av SMN1 genen. Ju fler kopior av SMN2 man har, desto lindrigare blir sjukdomen, vilket innebär att personer som råkar ha tre eller fler kopior av SMN2 genen får en lindrigare form av SMA.

Sofia presenterade följande översiktstabell för SMN:

	<b>Debutålder</b>	<b>Bästa uppnådda motoriska nivå</b>	<b>Överlevnad</b>	<b>Antal kopior SMN2</b>
<b>SMA 0</b>	Före födsel		veckor-månader	1
<b>SMA 1</b>	< 6 mån	Sitter ej utan stöd	1-3 år	2
<b>SMA 2</b>	6-18 mån	Sitter utan stöd, vissa står med stöd	70 % lever vid 25 åå	3
<b>SMA 3</b>	> 18 mån	Går, ev rullstol senare	Normal	3-4
<b>SMA 4</b>	Vuxen ålder	Går	Normal	>4

*Årsincidens per 100.000:*

- SMA 1: 4-8 fall

- SMA 2 och 3: 2-3 fall per SMA typ

**Spinraza®** (nusinersen) är ett läkemedel som blev godkänd för behandling av SMA i USA i december 2016 och i EU i maj 2017.

Nusinersen är en s.k. antisens-oligonukleotid (ASO) som ökar transkriptionsgraden av exon 7 i SMN2 mRNA och därmed ökar halten fullvärdigt SMN-protein. Preparatet har därmed ingen effekt på mutationen i SMN1 genen själv, utan snarare modulerar SMN2 genen till att kompensatoriskt tillverka mer välfungerande SMN protein.

Behandling är intratekal och ges med fyra laddningsdoser (tre doser varannan vecka och fjärde dos efter en månad) och därefter var fjärde månad. Preliminär pris är 6,8 milj SEK första året och sedan 3,4 milj SEK.

I december 2017 publicerades NT-rådets yttrande gällande Spinraza vid SMA. De rekommenderar att det ges till patienter med SMA 1, SMA 2 och vissa av de med SMA 3.

#### **Följande villkor gäller för insättning av Spinraza enligt NT rådet**

- **SMA1:** Inga neurologiska symtom under 1:a levnadsveckan, minst 2 kopior av SMN2 genen.
- **SMA2:** Ej behov av assisterad ventilation eller syrgas, minst 3 SMN2 kopior, ej äldre än 18åå.
- **SMA3a:** Symtomdebut före 3åå, ej behov av assisterad ventilation eller syrgas, minst 3 SMN2 kopior, ej äldre än 18åå.

Patienter med SMA som sätts in på Spinraza måste vara registrerade i Neuromuskulära Registret (fd NMiS registret)

Länk till NT rådets rekommendationer:

[http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Nusinersen-\(Spinraza\)-171220.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nusinersen-(Spinraza)-171220.pdf)

Eftersom det egentligen inte finns några kontrollerade studier om nusinersen för patienter med SMA 2 som är äldre än 12 år eller för SMA 3, menar NT-rådet att det inte går att rekommendera start av behandling för SMA 2 eller SMA 3 hos vuxna.

Den nationella expertgruppen för SMA som utsetts av NT-rådet beslutar tillsammans med behandlande läkare om behandlingen ska ges i varje individuella fall. Behandlingen ska utvärderas 3 månader efter 6:e dosen, dvs 9 månader efter behandlingsstart och före dos nr 7, och därefter var 6:e månad om behandlingen skall få fortsätta. För fortsatt behandling krävs att patienten inte har försämrats i någon av följande parametrar: grovmotorisk funktion på Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) skalan och andningsfunktion baserat på tid med ventilator/dygn, PAO2 och PACO2 mätt utan extra tillförsel av syrgas. Beslut om att fortsätta eller avbryta behandlingen fattas tillsammans med den nationella expertgruppen.

NT-rådets yttrande och rekommendationer baseras på två studier som Sofia presenterade.

Den ena är ENDEAR studien, en randomiserad, dubbelblind, fas-3 studie som utvärderade effekt av nusinersen vid **SMA 1**. Man inkluderade 121 spädbarn (80 randomiserades till Spinraza och 41 till kontrollgruppen). Efter en interimanalys avbröts studien i förhand då gynnsamma utfall påvisades i nusinersen-gruppen. Studien visade en statistiskt signifikant effekt på händelsefri överlevnad för de som hade behandlats med nusinersen. Andel patienter som uppnådde kriterier för fördefinierat svar på motorisk milstolpe Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE avsnitt 2) var 51% i nusinersen-gruppen och 0% i simuleringsgruppen ( $p < 0,0001$ ).

Den andra studien som heter CHERISH, utvärderade effekt och säkerhet av nusinersen vid **SMA 2**. Denna studie var också en randomiserad, dubbelblind, fas 3-studie som inkluderade 126 patienter (84 i nusinersen gruppen och 42 i kontrollgruppen) med symtomdebut efter 6 månaders ålder (2 -12 år). Doserna i studien var lägre än den godkända doseringen. Efter en interimanalys avbröts studien i förhand då gynnsamma utfall påvisades i nusinersen-gruppen.

Vid analys av förändringar i HFMSE från baslinje till månad 15 såg man större förbättring hos yngre barn och hos dem som fick behandlingen tidigare i sjukdomsförloppet.

Sofia presenterade också två öppna studier (CS2/CS12) som stödjer CHERISH resultaten. Tjugoåtta patienter med **SMA 2 och 3** fick sina första doser nusinersen i C2-studien och flyttades sedan över i förlägningsstudien CS12. De var 2 -15 år gamla då de inkluderades (11 barn med SMA 2 med medelålder 4.4 år och 17 barn med SMA 3 med medelålder 8.9 år).

Patienter med **SMA 3** har endast utvärderats i öppna studier utan en kontrollgrupp. Viss effektdata finns för 17 patienter med SMA 3, varav 7 har följts upp i 3 år. Behandlingen har i dessa fall haft en stabiliserande, snarare än en förbättrande effekt på det kliniska förloppet. Den kliniska bilden hos barn med SMA 2 och tidigt debuterande SMA typ 3 kan vara överlappande och det finns, utifrån verkningsmekanismen för nusinersen, skäl att anta att effekten ökar med antalet SMN2 kopior. Behandlingen har störst effekt om den startas tidigt i sjukdomsförloppet. Därför anser NT-rådet att även barn med SMA typ 3 och symtomdebut före 3 års ålder (typ 3a) kan bli aktuella för behandling.

Biverkningar man noterat hittills är enbart de man brukar se vid LP.

**Inventering av LGMD i Sverige: De mest prevalenta LGMD i landet och fenotyp.** *Hasan Balcin, Praxis Neurolietal, Schweiz, fd Neurologiska kliniken, Karolinska*

Hasan Balcin höll en föreläsning om limb-girdle muskeldystrofier (LGMD) och epidemiologi i Sverige. LGMD är en väldigt heterogen grupp av ärftliga muskelsjukdomar som kan indelas efter nedärvsingsmönster:

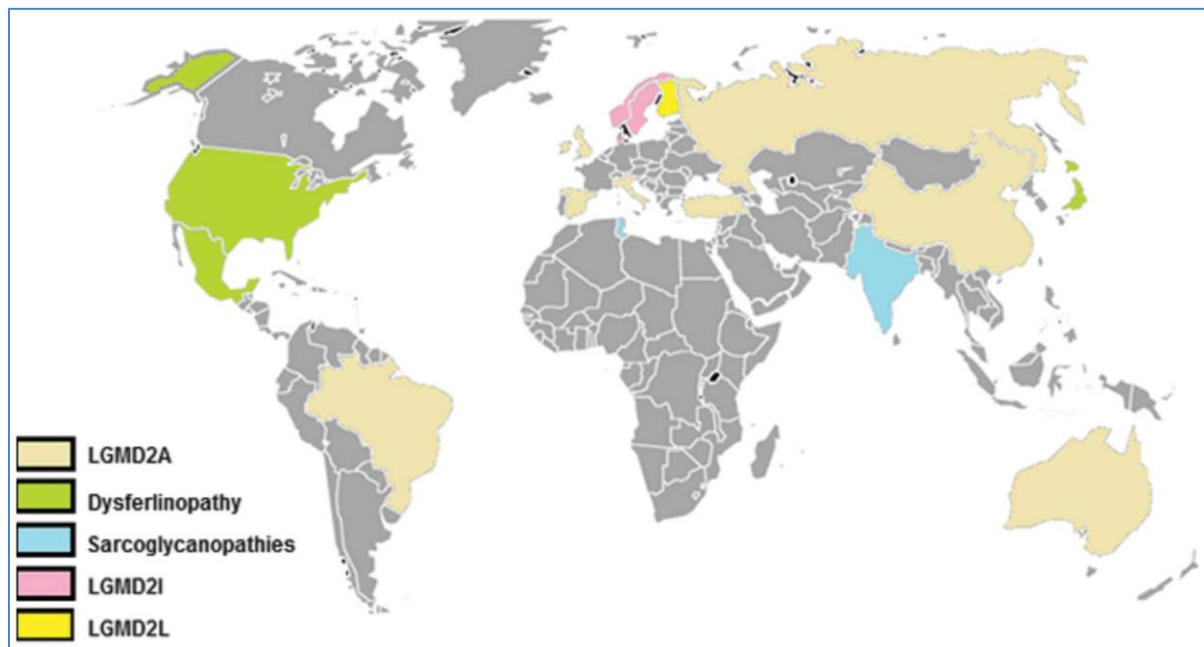
- autosomt dominant nedärvda former: LGMD typ 1
- autosomt recessivt nedärvda former: LGMD typ 2
- X-bundna former: t.ex. Duchennes muskeldystrofi, Beckers muskeldystrofi, Emery-Dreifuss muskeldystrofi.

Symtomdebut är varierande, allt från 2 till 70 års åldern och sjukdomen känneteckens oftast av först proximal muskelsvaghet och atrofi (bäckenmuskler/lårmuskler) med en senare spridning till skuldror och överarmar. LGMD förekommer i mycket varierande svårighetsgrad och är långsamt progredierande. Hög klinisk variabilitet förekommer även intra- och interfamiljärt. Det är viktigt att känna till att även andra organsystem kan påverkas, såsom hjärta, dock endast vid några få former av sjukdomen.

Idag känner vi till minst 26 st olika recessivt nedärvda former (AR) dvs LGMD typ 2, och minst 9 st olika dominant nedärvda former (AD), dvs LGMD typ 1. Varje subtyp är sedan markerad med sin egen bokstav (LGMD 1A till 1I, resp. LGMD 2A till 2Z).

LGMD 2 utgör mer än 90 % av alla patienter med LGMD och Hasan påpekade att för calpainopatier och desminopatier som betraktas oftast som AR, finns det numera beskrivet även en ovanligare dominant nedärvningsmönster. LGMD 1 utgör mindre en 10 % av LGMD-gruppen och har ofta mild fenotyp och senare debut. Det är även vanligt med prominent distal svaghet och CK är betydligt lägre än vid LGMD 2. Viktigt att känna till är att LGMD 1B (laminopati) har större risk för arytmogen kardiomyopati, vilket innebär behov av tidiga och regelbundna hjärtkontroller då det kan vara aktuellt med ICD pacemaker.

Hasan presenterade resultat av sin studie om epidemiologiska data för LGMD globalt och i Sverige . De vanligaste LGMD former globalt presenterades på bild nedan (bild från Mahmood, Molecular Medicine Reports 2014).



Prevalens av muskeldystrofier i Sverige (n/100 000) baserad på screening av ICD koder för myopati med eller utan en känd genetisk diagnos hos 93 % av populationen mellan 1998 - 2012, presenterades av Hasan

*I fallande ordning för prevalens högst -> lägst*

*Dystrofinopatier, LGMD, Distala myopati, FSHD, Kongenitala myopati, okulopharyngeal muskeldystrofi*

*(OBS! dystrofia myotonica ej inkluderad)*

Fördelning av LGMD-subtyper i Sverige (n=300) baserad på 93 % av populationen mellan 1998 - 2012:

*I fallande ordning för prevalens högst -> lägst (de fem vanligaste subtyperna)*

*LGMD UNS\*, LGMD 2I, 2A, 2B, 1C*

\* en större andel av dessa ospecifika LGMD utgörs i själva verket sannolikt av LGMD 2L (anoctaminopati) eftersom LGMD 2L var ännu inte beskriven i Sverige då denna survey gjordes.

Hasan redogjorde sedan för fenotypen av de vanligaste LGMD formerna i Sverige:

**LGMD 2I** orsakas av FKRP-mutation som leder till brist på fuktin-rel protein och destabilisering av muskelcellens membran. Två vanliga mutationer är 826C>A (s.k. viking-mutation) och 427C>A. LGMD 2I är den vanligaste LGMD i Norr Europa med symtomdebut mellan 1 och 50 års ålder. Initialt drabbas pelvifemoral muskulatur och senare tillkommer även distal svaghet i benen och proximal svaghet i armar. Det är vanligt med vadhypertorfier samt tunghypertrofi (viktigt då att tänka diffdiagnostiskt på DD dystrofinopati och inlagringssjukdomar såsom POMPE). C:a 40 % av patienter med LGMD 2I får respiratorisk påverkan och c:a 50 % får hjärtpåverkan. Det finns även beskrivet isolerad kardiomyopati som tidig manifestation av LGMD 2I.

**LGMD 2A**, dvs. autosomalt recessiv calpainopati, är den globalt vanligaste LGMD typen, men i Sverige hamnar den på en andra plats efter LGMD 2I. Det finns beskrivet mer än 450 mutationer i CAPN3-genen som kodar för calpain-3 (calcium känslig proteas) som har en viktig roll vid muskel remodeling.

Tre fenotyper finns beskrivna:

- pelvifemoral som är den vanligaste med debut före 12 år eller efter 30 år
- scapulohumeral med mildare svaghet, fr.a. i skulderregion
- asymtomatisk hyperCKemia som har observerats hos barn

Andra kliniska symtom är tågång pga tidig akilles senkontraktur, svårigheter med att springa, vingscapula, vaggande gång, lätt hyperlordos och skolios. Dessa patienter blir rullstolsburna 10-30 år efter symtomdebut och kan få respiratorisk påverkan av allvarlig grad, men sällan hjärtpåverkan.

OBS! falskt låga nivåer av calpain-3 i muskel (vid biopsi) kan bero på lång transporttid till labbet. enligt en studie på Neuropatologen Karolinska bör man vid längre transportsträckor

än 4 timmar, frysa muskeln direkt efter biopsin och skicka den fryst (kommentar fr R.Press).

Calpain-3 nivån kan också vara sekundärt sänkt vid andra muskeldystrofier.

**LGMD 1I**, dvs. autosomt dominant calpainopati orsakas av en heterozygot patogen variant av CAPN3-genen (21-bp deletion c.643\_663del21). Det förekommer en hög klinisk variabilitet från helt asymtomatiska patienter till rullstolsburna efter 60 års ålder. Jämfört med den recessiva formen av calpainopati (LGMD 2A) har dessa patienter en mildare fenotyp och senare debut av muskelsvaghet. C:a 50 % har dock ryggvärk och myalgier.

**LGMD 2B** (dysferlinopati) orsakas av mutation i DYSF-genen. Samma mutation kan leda även till *Myoshi myopati* (en distal myopati med predominant påverkan på vadmuskler). LGMD typ 2B är mest prevalent i USA, Asien och regioner kring Medelhavet. I Sverige utgör den enbart 5 % av alla LGMD. Den debuterar mellan 15 och 30 års ålder och kännetecknas av ofta snabbt påkommen muskelsvaghet (exacerbation efter fysisk aktivitet) i benen med en distal komponent. Dessa patienter blir sällan rullstolsburna. Respiratorisk och hjärtpåverkan är sällsynt. CK kan bli mycket hög (upp till 100 x n). Diagnos ställs med muskelbiopsi då patologisk WB av dysferlin är specifik (för diagnosen räcker det att dysferlin nivån i muskeln < 20 %), vilket innebär att DNA-analys är inget krav. Muskelbiopsin kan ibland visa inflammatoriska cellinfiltrat som liknar polymyositis.

**LGMD 2L** (anoctaminopati) orsakas av mutation i ANO5-genen och är den vanligaste LGMD i Finland. Symtomdebut ligger mellan 15 och 75 års ålder, men oftast efter 35 års ålder. Typiskt för anoctaminopati är asymmetrisk muskelsvaghet och atrofi i benen (posteriort i låren med påverkan på hamstrings och posteriort i underbenen med påverkan på vadmuskulatur, fr.a. medial gastrocnemius). Muskelsvaghet i armarna och hjärtpåverkan förekommer sällan. CK är alltid ökad (10-50 x n). Myalgier och aktivitetsintolerans kan föregå svagheten i 5 år. Muskelbiopsin kan ibland visa inflammatoriska cellinfiltrat som liknar polymyositis.

Avslutningsvis presenterade Hasan ALDA (Automated LGMD Diagnostic Assistant), en webbsida som fungerar som diagnostik hjälp vid utredning av patienter med misstänkt LGMD.

[www.jain-foundation.org/alda/content/lgmd-type-prediction-tool](http://www.jain-foundation.org/alda/content/lgmd-type-prediction-tool)

## **Kontroll av muskelmassa, interventionsstudier och underliggande mekanismer**

*Fawzi Kadi, Institutionen för Hälsovetenskaper, Örebro Universitet*

Fawzi Kadi presenterade sin forskning om påverkan av yttre faktorer och låggradig inflammation på muskelmassa. Effekt av låggradig CRP (1 - 5, låggradig inflammation utan symptom) på muskelmassa studerades med följande fynd:

- CRP påverkar muskelmassa på ett negativt sätt, dvs ju högre CRP, desto mindre muskelmassa

- CRP försämrar den proliferativa potentialen av myoblaster (CRP påverkar muskel protein syntes/produktion; myotubdiameter minskar)
- detta sker genom s.k. Akt/mTOR pathway och AMPK aktivering,
- CRP påverkar även angiogenes på samma sätt (negativ korrelation).

Sedan presenterade Fawzi sin forskning om fysisk aktivitet och påverkan på inflammation hos friska individer. Man hittade att serum fibrinogennivåer påverkas redan av lätt till måttlig aktivitet, medan CRP-nivåer enbart av minst måttlig fysisk aktivitet. Muskelbiopsi före, direkt efter och 28 timmar efter en maraton period av 24 timmars ihållande cyklande visat en kraftig infiltration av inflammatoriska celler (CD3+ och CD8+) i muskelvävnaden. Infiltraten sågs i direkt efter avslut fysisk aktivitet, men var ännu mer uttalad 28 timmar efter avslutad fysisk aktivitet.

Fawzi presenterade också en studie av en 6 månaders cykelbaserad fysisk träning vid facioskapulohumeral muskeldystrofi (FSHD) som visade signifikanta effekter efter 24 veckors träning och inga negativa effekter. I muskelbiopsi kunde man se signifikant hypertrofi av både typ I och typ IIa (snabba) fiber, samt ökning av satellit celler. Sammantaget talar Fawzis forskning bla. på hur minst måttligt fysisk aktivitet kan ha en positiv effekt på muskelhälsan sannolikt medierad genom sänkta CRP värden.

### **Hur handlägga anestesi och graviditet vid neuromuskulära sjukdomar: behov av ett nationellt vårdprogram?** *Laleh Zarrinkoob, Operationscentrum/IVA, NUS*

Laleh som är specialist i neurologi, men som fn genomgår ST-utbildning i neuroanestesi presenterade aktuella kunskapsluckor som finns hos främst anestesi och narkosläkare, men även neurologer vad gäller handläggning av patienter med neuromuskulära sjukdomar i samband med anestesi. Neuromuskulära sjukdomar innebär ibland en förhöjd narkosrisk pga en redan existerande postsynaptisk muskelmembran instabilitet, andra jonkanalstörningar i muskel och risk för malign hypertermi.

Problemet är att risken med anestesimedel kan båda under, och överskattas hos patienter med neuromuskulär sjukdom. Ett exempel på sistnämnda fallet är då en överdriven rädsla för malign hypertermi uppstår hos pat som saknar denna risk.

Det är viktigt med en helhetsbild och noggrann perioperativ omhändertagande av patienter med neuromuskulära sjukdomar, dvs. att patient får en preoperativ bedömning (utvärdering av lungfunktionstest, EKG, EKO, labb), intraoperativ (val av läkemedel, diures, vätska, noggrann monitorering under operation) och postoperativ övervakning (labb och bedömning av samtliga funktioner). Perioperativa risker består av intubation- och extubationssvårigheter, ventilationssvårigheter, risk för aspiration/pneumoni, hypotermi och arytm, samt känslighet mot vissa läkemedel med andningsdepression, hyperkalemi, rabdomyolys och malign hypertermi som följd.

Det är tex välkänt att **Celocurin** (suxameton) kan ledda till hjärtstopp hos patienter med Duchennes muskeldystrofi, varför depolariserande muskelrelaxantia är kontraindicerade

och bör undvikas hos patienter med neuromuskulära tillstånd. I stället kan man använda icke depolariserande muskelrelaxantia, såsom Recurionium som dessutom kan reverseras. Celocurin och halogenerad **narkosgaser** medför en ökad risk av malign hypertermi hos patienter med RYR1 mutation med/utan Central Core disease.

**Propofol** kan användas vid narkos hos samtliga patienter förutom de med mitokondriella sjukdomar pga. risk för svåra neurologiska och metabola komplikationer. De övriga läkemedels som bör undvikas hos patienter med mitokondriella sjukdomar är barbiturater, halogenerad **narkogas**, Celocurin och valproat. Spinal anestesi går bra.

Laleh diskuterade också sövning och narkos av patienter med CPT II-brist (karnitin palmitoyltransferas II brist), en metabol myopati som är förknippad med muskelsmärter och svaghet i samband med fasta, infektioner, stress och långvarigt muskelarbete. Behandlingen är glukostillförsel vid symtom och patienter måste undvika långvarigt muskelarbete. Vid operation och narkos är det därför viktigt att undvika fasta och nutriera upp patienten (fr.a. med kolhydrater). Propofol går bra att använda hos dessa patienter.

Sammanfattningsvis finns det behov av ett nationellt vårdprogram för pre, peri, och postoperativt omhändertagande av patienter med neuromuskulära sjukdomar varför det är nödvändigt med en arbetsgrupp av nationella experter inom området (dvs anesthesiologer, vuxen- och barnneurologer) att sammanställa ett nationellt vårdprogram om anestesi vid neuromuskulära sjukdomar.

Ett liknande vårdprogram kommer även att behövas för graviditet/förlossningskomplikationer vid neuromuskulära sjukdomar.