

Minnesanteckningar SNEMA mötet i Lund 2017-03-15

1. Genetiska utredningsaspekter på neuromuskulära sjukdomar, Ulf Kristoffersson & Tord Jonsson, Genetiska Kliniken Lund

Ulf Kristoffersson redovisade för basal genetik, dvs definition av begrepp såsom att vara homo/heterozygot; ha dominant, recessiv och X-bundna genetiska sjukdomar samt en hög vs. låg penetrans av en mutation, där hög penetrans definieras om >70-80% av anlagsbärarna insjuknar i den genetiska sjukdomen ifråga.

Internationella klassificering av gen varianter:

1. Icke-patogen polymorfism
2. Patogenecitet är osannolik
3. Patogenecitet är oklar (lika sannolikt patogen som icke-patogen) = Variants of unknown significance [VUS]
4. Patogenecitet är trolig (enligt prediktionsverktyg)
5. Patogenecitet är säker. Diagnosen bekräftas. Mutationen beskriven i en stor grupp patienter med sjukdomen ifråga. Mutationen påverkar mRNA. Kan användas i prediktiv diagnostik.

Tord Jonsson på Klinisk Genetik i Lund redovisade för gensekvenseringsmetoderna tillgängliga på klinisk genetik :

- 1) Genomic array- Upptäcker stora deletioner och duplikationer
- 2) WES- whole exome sekvensering
- 3) WGS- whole genome sekvensering

På Klinisk Genetik Lund erbjuds ett paket med Single array + sekvensering av en enda gen alt WES + Trioexom, dvs letande av en mutation upptäckt hos indexfallet och hos bägge föräldrar. Totalkostnad 50.000 kr.

25% av mutationer som hittades i Lund år 2016 var recessiva (jmf 15% år 2015). Denna ökning kan bero på ökad invandring av personer med mellanöstern-ursprung till Skåne.

En begränsning med WES och WGS är att de inte kan upptäcka stora deletioner och duplikationer samt repeats.

Kostnaden för WGS är också hämmande i Lund (kommentar fr R.Press: medan kostnaden på Klin Genetik på Karolinska Solna ligger på 30.000kr).

2. Perifera nerver vid diabetes- vad kan nya tekniker tillföra? Lars Dahlin, Handkirurgiska Kliniken Malmö, MAX IV Lund

Biomedical imaging med hjälp av Coherent Synchrotron radiologiska strålning vid Max IV anläggningen i Lund är nu möjlig.

Färsk frusen nervvävnad kan analyseras med X-ray phase contrast:

- Denna rtg metod ger en mkt god upplösning av nervfasciklar i längs, och tvärsnitt
- Visar nerven i 3D.
- Kan visa om nerven genomgått reinnervationsprocess
- Kan visualisera ranvierska noderna
- Kan visar de intraneurinala blodkärlens arkitektur
- Man kan enkelt scrolla genom nerven på datorskärmen

Imaging av perifer nerv med ovan metod sker ännu enbart på forskningsbasis.

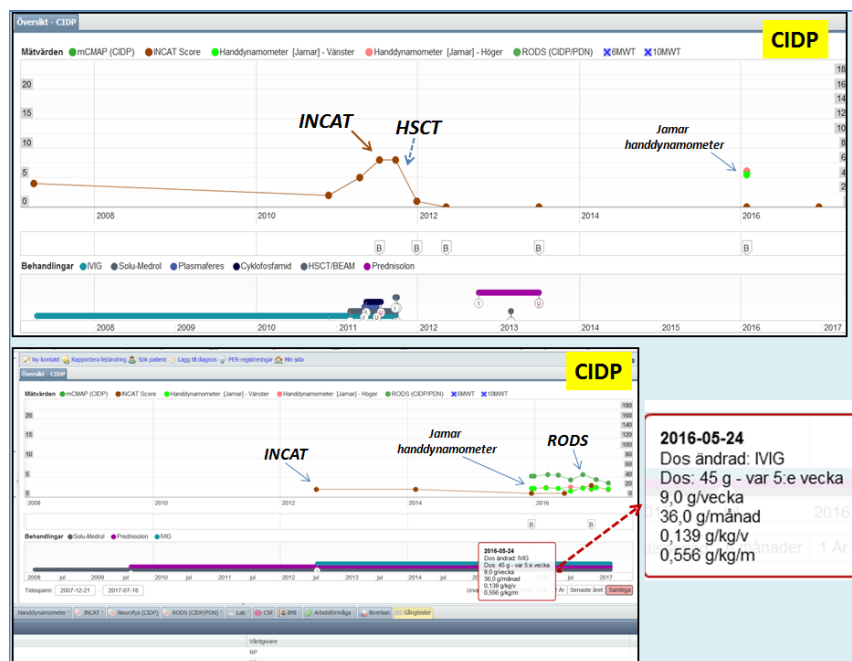
Lars redovisade även för humana studier där posteriora interosseus nerven biopsieras i samband med karpaltunnelop av diabetiker, utan att biopsin leder till någon bestående men. Densitet av myeliniserade fibrer i denna nerv är reducerad vid diabetes, men även i viss mån vid icke-diabetisk karpaltunnelsyndrom jmf friska kontroller.

Data från Inflammatoriska Neuropatiregistret (IPN registret). Rayomand Press, Neurologiska kliniken Karolinska Universitetssjukhuset

IPN registret som är en del av NeuroRegistret innefattar diagnoserna GBS, CIDP, MMN och paraproteinemi-relaterad demyeliniserande neuropati (PDN). www.neuroreg.se

IPN är relativt lågprevalenta neurologiska sjukdomar som är behandlingsbara, men där många av de immunomodulerande terapierna som används för behandling av IPN är såväl dyrbara som behäftade med risk för allvarliga biverkningar. Detta talar för att samla information om dessa patienter i ett nationellt register. Syfte med IPN registret är bl.a. att spara läkartid i samband med patientbesök genom att presentera hela patientens sjukdom inklusive terapier och behandlingssvar på en överskådlig översikt (se nedan!). Andra syften består av möjligheten till att använda IPN registret som ett kvalitetsregister, samt till en nationell databas för forskning om inflammatorisk neuropati.

IPN registret ger ett snabbt överblick över det kliniska förloppet mätt med sjukdomsspecifika skattningsskalor i förhållande till olika immunoterapier, och tex s-IgG över tid.

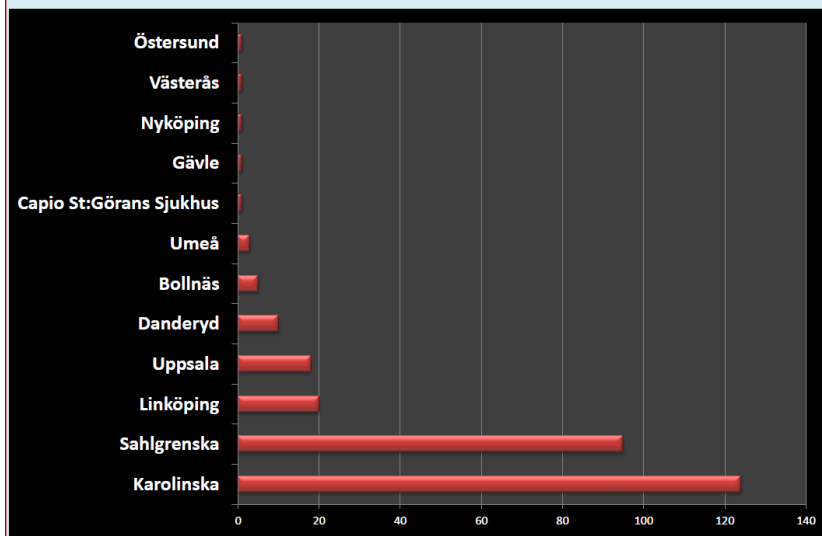


Nyheter i registret, 2017:

- Gångskalorna 10 meter walk test och 6 min walk test har lagts till.
- Vid införande av vikt, beräknar registret automatisk mängd IVIg i gram per kg kroppsvikt per vecka eller månad (se ovan!). Detta tillåter standardiserade jämförelser av IVIg doser för tex CIDP per åldersgrupp, kön eller center mm.
- S-contactin-1 och NF-155 antikroppar kommer snart att läggas till labfliken.

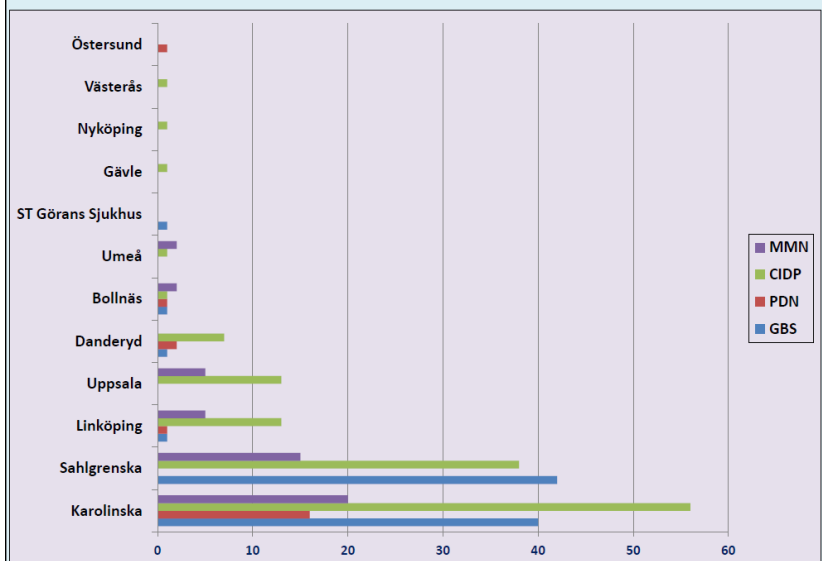
Fn (Feb 2017) fanns det 280 patienter med inflammatorisk neuropati i IPN registret (med samtycke).

Fördelning av 280 patienter med inflammatorisk neuropati per center

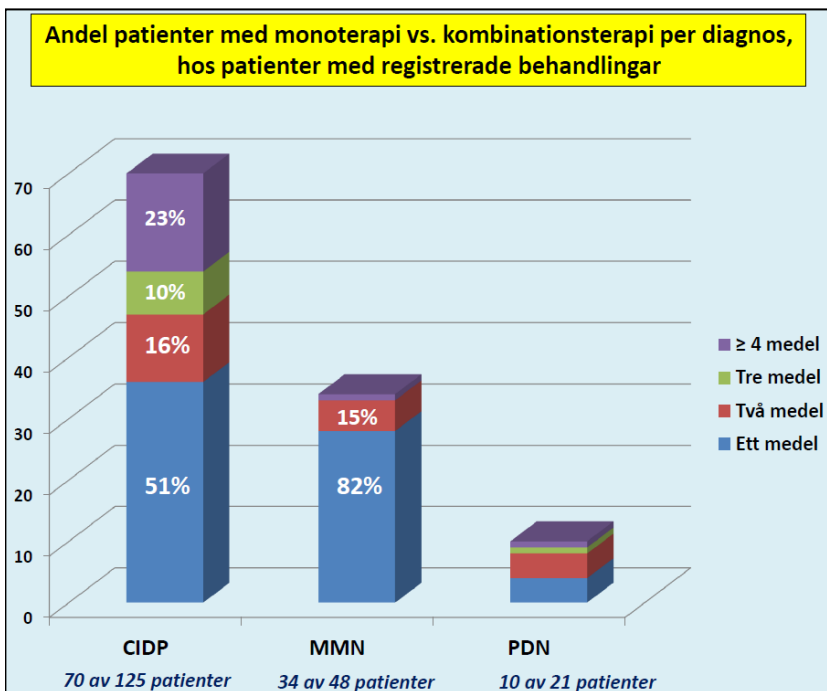
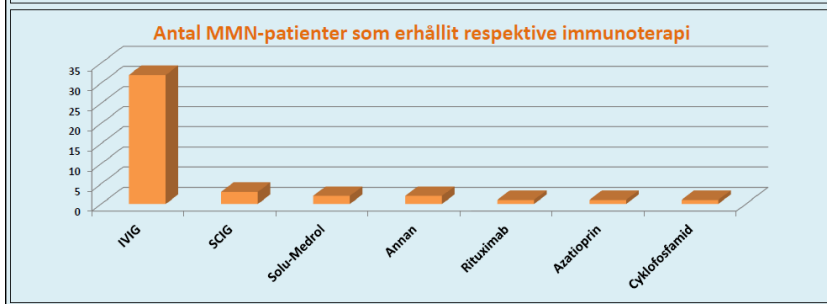
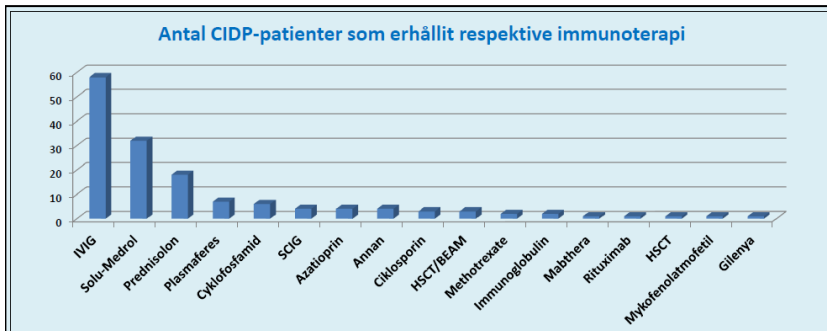


Vg notera att om man inte klickat i rutan för samtycke i NeuroReg, syns patienten inte i nationella statistiken!

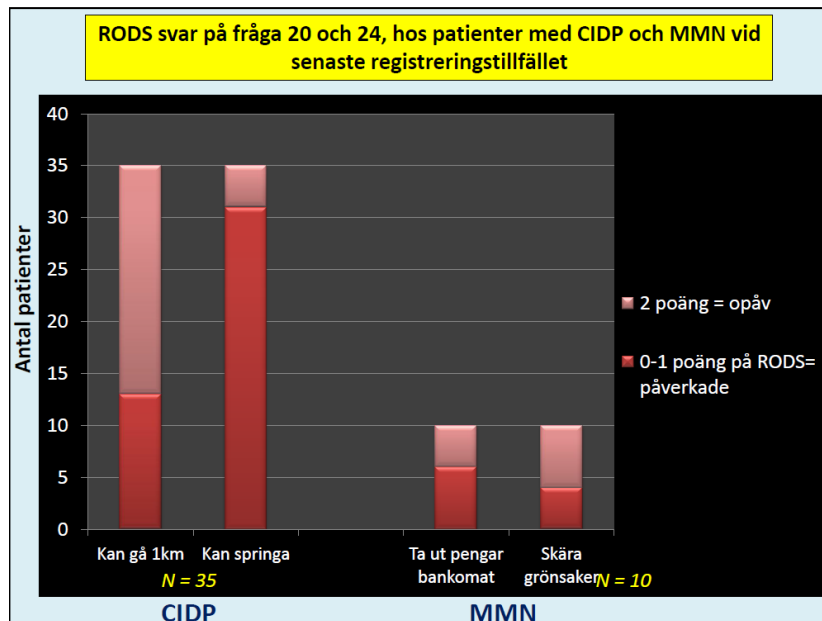
Fördelning av 280 patienter med inflammatorisk neuropati per diagnos per center



Registret kan även användas för att ta ut terapi info för ens eget center eller på nationell nivå (se nedanstående nationell data):



Slutligen kan RODS skalorna för MMN och CIDP användas antingen i sin helhet (dvs totalpoäng RODS), eller specifika delfrågor i skalan (tex andel patienter med tex MMN som kan springa) för att vid ett visst tidpunkt (tex före eller efter initierad immunterapi) visa påverkan på ett specifikt funktionsområde.



[The Danish experience with subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN. Lars Markvardsen, Neurologiska kliniken, Aarhus Universitetssjukhus](#)

Det finns evidens från ett antal studier om icke-inferioritetseffekten av subkutan immunoglobulin (SCIg) jämfört med IVIg vid CIDP och MMN.

SCIg kan ges i dos 0.33-0.37 g/kg kroppsvikt/vecka. Max 0.5 g/kg/v.

Max 120ml kan ges uppdelade på 4 injektionsställen vid ett behandlingstillfälle, förutom en specifik SCIg produkt på marknaden som är kombinerad med hyaluronidase, där man kan ge större volymer på uppemot 500ml vid ett tillfälle.

[Harbo et al 2009](#) rapporterade om att SCIg hade en lika god effekt mot MMN som IVIg, under en kort tidsperspektiv.

[Markvardsen et al., Eur J Neurol 2013](#)

Studie där 30st CIDP patienter som betraktades vara responders för IVIg randomiserades till SCIg eller placebo i 12v.

Isokinetisk styrka mättes i flera muskelgrupper med en isokinetisk helkroppsdynamometer, och handmotoriken med 9-hole PEG test. Muskelstyrkan förbättrades i SCIg gruppen, men var oförändrad eller försämrades i placebogruppen.

Inga biverkningar rapporterades i SCIg gruppen.

Tjugo av 29 patienter som avslutade studien önskade få fortsätta med SCIg istället för IVIg.

En italiensk korttidsstudie av 66 pat med CIDP och 21 med MMN, som bytte från IVIg till SCIg presenterades.

Funktion mätt med ONLS skalan samt livskvalitet (Life Quality Index) förbättrades i SCIg gruppen.

[Cocito et al., JNNP 2015](#)

Långtidsstudie av 45 CIDP och 21 med MMN som switchades till SCIg. 13% av patienter med CIDP och 42% av de med MMN försämrades över tid.

QoL förblev dock högt under lågtidsuppföljning trots ovan försämring.

Hadden et al, *Ther Adv Neurol Disorders* 2015 rapporterar en god effekt av SCIg vid CIDP och MMN även på lång tid.

Christensen et al. (manus) noterat mindre fluktuationer av handstyrka enligt 9HPT och av s-IgG före resp. efter SCIg infusioner jmf IVIg infusioner.

Markvardsen et al., *EJN* 2017: SCIg in treatment naive CIDP

IVIg dos 0.4g/kg/d x V jmf med samma dos SCIg under 10v efter nyupptäckt CIDP.

Outcome: 40minute walk test, ODSS förbättrades sig i SCIg jmf IVIg gruppen.

Biv: Mindre huvudvärk och illamående i SCIg gruppen jmf IVIg.

s-LD stiger efter IVIg, men ännu kraftigare efter SCIg. LD tros avspegla aktivitet i lymfkörtlar och kan tala för att T-celler aktiveras/påverkas in i lymfkörtlarna efter immunoglobulin tillförsel.

Dr Markvardsen informerade om att en RCT med subkutana preparatet HyQvia vid CIDP och MMN är på gång.

Patienter som är responders till IVIg randomiseras till HyQvia motsvarande 90% av IVIg dosen.

HyQviadosen sänks sedan var 3:e månad till 75%, 50%, 25% och därefter sätts ut.

Outcome: God korttidseffekt av SCIg jmf IVIg?

Vid vilken dos HyQvia ses försämring/relapse av CIDP och MMN?

Slutsats: Subkutan immunoglobulin behandling tycks vara lika effektiv som IVIg vid behandling av CIDP och MMN åtminstone i det korta tidsperspektivet (ej tillräckligt många långtidsstudier gjorda). SCIg innebär en större frihet för patienter genom att de slipper sjukhusresor för sin terapi och kan i vissa fall tom innebära fördelar i form såväl av en minskad biverkningsrisk som risk för dosglapp, i och med det att SCIg som regel ges i lägre doser men med tätare intervall (veckovis eller varannan vecka) än IVIg.

Att leva med MG: Begränsningar och möjligheter. Rosita Wihlborg, "Diagnosstödjare" i Neuroförbundet för MG patienter.

Rosita beskrev sin egen erfarenhet om hur det är att leva med MG

Några egna reflektioner:

- Mestineffekten avtar med tid och ju äldre hon blir.
- Rosita fick Bricanyl mot sin astma och märkte att det även hjälpte mot MG.
- Mabthera medförde en viss stabilitet i Rositas sjukdom, men inte på ett dramatiskt sätt (OBS! lång sjukdomsduration hos denna patient innan hon behandlades med Mabthera).
- En informell survey bland MG patienter i landet som är med i stödgruppen talar för en andel patienter med MG i Sverige inte upplever sin läkare/neurolog tillräcklig kunskap avseende handläggning av MG.

Några av Rositas rekommendationer:

- Det kan vara tufft för patienter att ta emot en MG diagnos även fast läkaren betraktar det en behandlingsbar sjukdom. Många patienter kan ändå krisa ihop i samband med diagnos. Rekommenderas att kuratorskontakt föreslås i samband, eller efter diagnosbesked i vissa/alla fall.
- Patienter bör få info om MG diagnosstödgruppen inom Neuroförbundet att kunna söka sig till efter att ha fått diagnos.
- Patienterna bör informeras om att försiktig träning är möjlig trots MG (hänvisning till pågående forskning hos dr. Punga/ Westerberg på UAS).