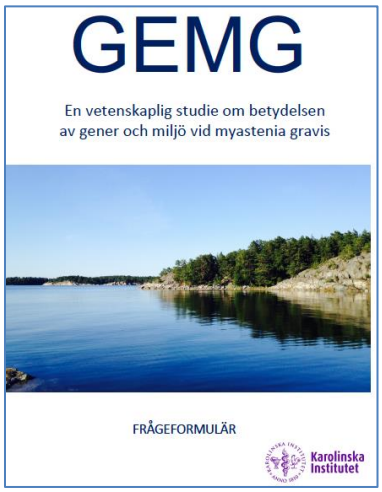
# Föreläsningsanteckningar från SNEMAs årsmöte 2021-03-10

***Mötet organiserades av Stockholm, hölls digitalt via zoom och hade 46 deltagare.***

## 1] MG: Pågående forskning om epidemiologi, immunologi samt nya läkemedel

*Susanna Brauner Neurologen, Karolinska Universitetssjukhuset och Fredrik Piehl, Centrum för Neurologi i Stockholm och Neurologen Karolinska*

Susanna Brauner redovisade för GEMS studien, dvs Genes & Environment in Myasthenia Gravis




Det rör sig om en multicenter studie som är baserad på en **web eller pappersbaserat frågeformulär med 106 frågor som skickas ut till landets myastenipatienter. Frågorna handlar om:**
1. Miljö- och livsstilsfaktorer
2. MG-specifika frågor kring debut, diagnos, sjukdomsförlopp, behandling och symptom inkl fullständig MG-ADL skala.

Ett stort antal patienter med MG i Sverige har redan skickat in svar på frågeformulären. Data om dessa patienter har också hämtats ur Svenska MG registret.

Susanna redovisade för data om demografi av svenska MG patienter, huvudsymtom vid debut, svar på PASS frågan om Patient Acceptable Symptom State, faktorer som statistiskt korrelerar med generaliserad sjukdom.

Fortsatta farmakoepidemiologiska studier inom GEMG planeras med syfte till att utvärdera läkemedelseffekt retrospektivt med sk ”real-world data” genom att länka kliniska data från det nationella kvalitetsregistret MG-registret med nationella hälsoregister.

GEMS ansvariga kollegor vädjar till landets neurologer om att föra in klinisk data om sina patienter i MG registret av nedan skäl:

**Vi behöver er hjälp- Registrera klinisk uppföljning i Mgreg!**

**Varför?**
Genom att samla kliniska data kan vi utvärdera både nya och gamla behandlingar. Enda sättet att systematiskt förbättra vården för MG-patienterna!

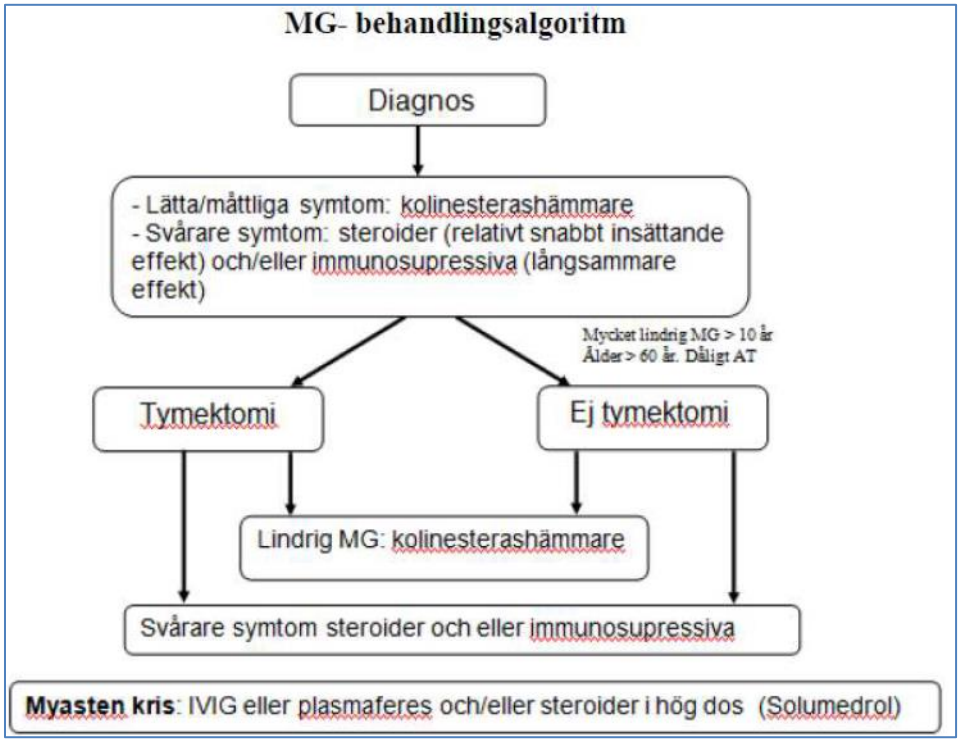
**Neuroreg innehåller så mycket, måste jag fylla i allt?**
Om du har ont om tid, prioritera:
1. En doktorsrapporterad aktivitetsskala: **QMG** eller **MCG** *
2. En patientrapporterad aktivitetsskala: **MG-ADL** **
3. **PASS**

* QMG/ MGC: Du kan "nollställa" alla parametrar och bara fylla i de med poäng.
** Patienten kan logga in på PER-portalen och fylla i själv innan besöket, sparar tid för alla!

---

## Fredrik Piehl redovisade för nyheter på behandlingsfronten för MG

Nuvarande traditionella behandlingsalgoritmen för MG (se nedan samt www.snema.se) kan komma inom kort att ändras i och med intågande av nya immunmodulerande terapier mot MG.




### Nyare biologiska läkemedel mot MG

**Komplementblockerare**

- Eculizumab (Soliris) monoklonal antikropp mot C5, godkänt för refraktär AChR ak+ MG, ges varannan vecka

Extremt dyrt och viss risk för infektioner (bl a meningokocker)

- Ravulizumab monoklonal antikropp mot C5- fas III pågår (n=175, slut dec 2023), kan ges var 8:e vecka.
- Zilucoplan – peptid som också blockerar klyvning av C5, fas III pågår (n=130, slut maj 2021).

**<u>Blockerare av neonatal Fc-receptor (blockeringen ökar nedbrytningen av s-IgG)</u>**

- Efgartigimod - FDA ansökan inlämnad, sänker total s-IgG, men även nivå av AChR-ak.
- Rozanolixizumab - Fas III (n=240, klar Maj 2021)
- Nipocalimab

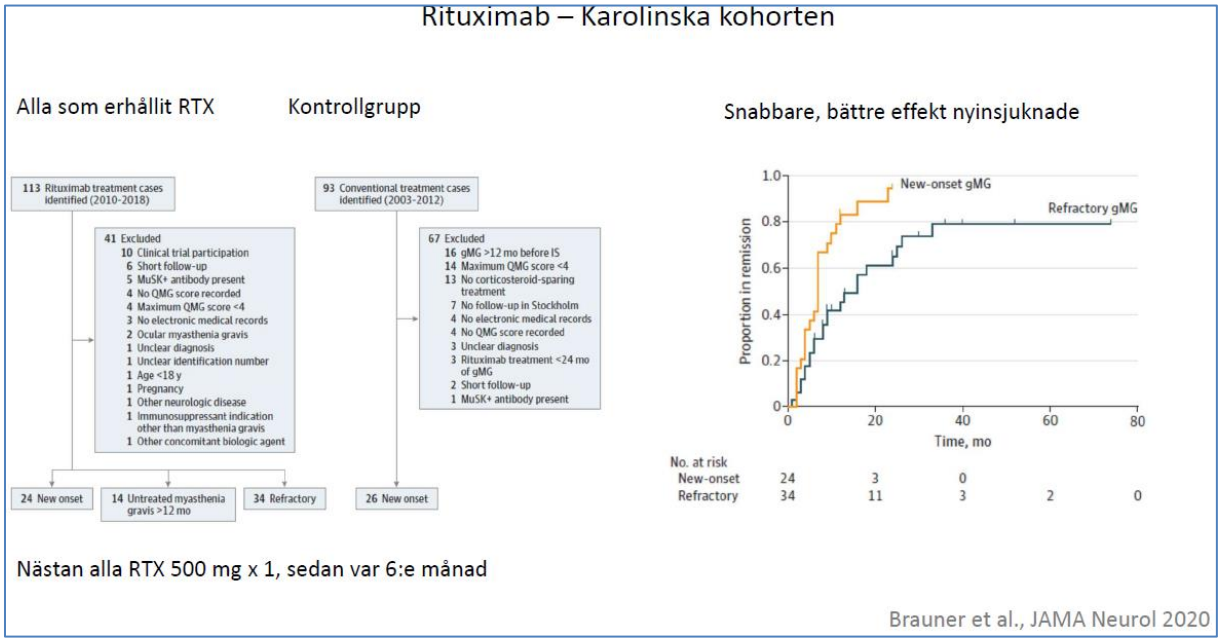
**<u>Övriga</u>**

- Inebilizumab - antiCD19, fas III n=252, startad aug 2020.
  *Möjligtvis har anti-CD19 mAb en bättre effekt mot plasmablaster än anti-CD20 mAb såsom rituximab..*
- Mezagitamab - antiCD38, fas II, startad nov 2020
- Satralizumab - anti IL-6, fas III planerad

*IL-6 driver antikroppsproduktion hos plasmablaster. IL-6 blockerande mAb (Tocilizumab – Roactemra) används redan nu i en begränsad skala med god effekt vid rituximab-refraktär MG.*

**<u>Rituximab (rtx)</u>**

Effektiv vid behandling av myasteni, särskilt vid nydebuterad MG.
Evidens:
Retrospektiv svenska data visar en överlägsen effekt av rtx hos MG patienter jämfört med de som beh med traditionella immunosuppressiva läkemedel på Karolinska (Brauner et al JAMA 2020), se nedan:




**BeatMG** fas II studien i USA av rtx vid *terapirefraktär* MG i dos 375mg/kvm x2 pågår.

**RINOMAX** studien: I Sverige pågår en multicenterstudie av en singeldos rtx på 500mg vs. placebo vid nydebuterad generaliserad MG (<12m efter debut). Hypotensen bakom en tidig rtx beh vid MG är att reducera plasmapool av anti-AChR ak producerande B celler, innan plasmacellerna börjat differentieras. Sannolikt har anti-CD20 Mab mindre effekt mot AChR-producerande plasmaceller i ett senare skede av sjukdomen.

## 2] Biomarkörer vid inflammatorisk neuropati och update om pågående läkemedelsstudier

*Ivan Kmezic, Neurologen, Karolinska Universitetssjukhuset*

Ivan gick först igenom diagnoskriterier för akuta och kroniska inflammatoriska polyneuropatierna GBS, CIDP, MMN och paraproteinemirelaterad demyeliniserande polyneuropati-PDN (synonym med DADS).

Specificiteten av ovan diagnoskriterier för att skilja atypiska former eller regionala varianter av olika inflam neuropatier från varandra är inte 100%.

Ivan beskrev bakgrund till sitt doktorandprojekt om biomarkörer vid inflammatorisk polyneuropati (BioPas) som nedan:
Biomarkörer kan tänkas vara ett viktigt tillägg till klinisk diagnostik bl.a för att:

- Skilja GBS-TRF (treatment-related fluctuations) från acute-onset CIDP.
- Skilja framskridna MMN vs ALS; motorisk dominant CIDP vs MMN och vs ALS .
- Bistå med prognosbedömning av både akuta och kroniska inflam neuropatier.
- Bistå med uppföljning av effekt av immunomodulerande behandling av kroniska inflammatoriska neuropatier.
- Bedöma när en patient som befinner sig i en terapi-fri remission ur CIDP börjar närmas sig ett skov.

Nuvarande kunskapsläget om bimarkörer vid inflammatorisk polyneuropati (IP) presenterades:

S-albumin: Hypoalbuminemi före start av immunterapi vid GBS korrelerar med sämre prognos
Mekanism: albumin konkurrerar med IgG vid bindning på neonatala Fc receptorn

ΔS-IgG: S-konc av IgG före- resp. efter given IVIg korrelerar med prognos vid GBS (avspeglar katabolismnivån för IgG)

S-Natrium: Hyponatremi (SIADH) vid debut av GBS korrelerar med sämre prognos

**Neurofilament light chain (NfL):**
Ett antal publikationer, bl.a fr Sahlgrenska visar förhöjning av CSF NfL hos en andel patienter med GBS och ett svårare förlopp av mkt höga värden i samband med diagnostisk LP.

Sammanfattning av övriga publikationer av CSF och blod NfL vid olika polyneuropatier framgår av nedan fig:

| | P-NfL |
|---|---|
| CMT | ↑ |
| CMT + CIDP | ↑↑↑ |
| Disease severity | pos corr |

| Vasculitic neuropathy | S-NfL |
|---|---|
| Active disease | ↑ |
| Remission | ↓ |

| hATTR | P-NfL |
|---|---|
| asymptomatic mutation carriers | ↓ |
| symptomatic patients | ↑ |

| hATTR | ↑P-NfL |
|---|---|
| Placebo | ↗ |
| Patisiran | ↘ |

**BioPas (Biomarkör och patogenetisk studie vid polyneuropati)** på Karolinska (doktorandprojekt)
Delstudie 1: NfL nivåer i CSF och plasma i akut vs. konvalescensfas av akuta och kroniska inflammatoriska polyneuropatier

Preliminära resultat:
Ivan redovisade preliminär (opublicerad) data som visar högre nivåer av CSF och plasma NfL i akut fas av GBS och CIDP jämfört med samtliga kontroller, utom de med ALS. Nivåer av NfL korrelerar med kliniska skattningsskalor GBS-disability scale och INCAT och tycks kunna prognostisera förlopp av dessa inflammatoriska neuropatier.

Pågående kliniska studier med nyare immunomodulerande behandlingar:

- **GBS**

- Komplementhämmare
- Eculizumab [anti-C5] (JET-GBS study, fas II): uppnådde inte primary outcome vid GBS, men några av secondary outcome måtten var uppfyllda.
  En fas III studie på eculizumab pågår.

- ANX005 [anti-C1], fas II-III pågår

- Anti-IgG
  Imlifidase (kluyer IgG), fas II pågår vid GBS

- **CIDP**

-Rozanolixizumab (fas II) - anti-FcRn antikropp (ak)
-Efgartigimod (fas II) - anti-FcRn ak
-BIVV020 (fas II) – komplement C1 hämmare
-Rituximab in CIDP (fas II), active comparator IVIg/SCIg eller steroider
-RECIPE (Fas II) - rituximab vs placebo in refractory CIDP with IgG4 ak
-Bortezomib (retrospektiv studie) – Velcade ®, proteasom-hämmare, 6 av 10 svåra refractära CIDP

- **PDN (DADS)**

-Lenalidomide (Fas II) – Revlimid®, ”cytotoxiska och immunmodulerande effekter”
-PPSGG/PN-1007 (Fas I-II) – binder anti-MAG IgM-ak

- **MMN**

Antibody-Catch ™ (IgG and IgM anti-GM1-antibody)
In vitro studier på blod fr MMN patienter samt musmodell

---

## 3] Förvärvad neuromuskulär förlamning hos intensivvårdade COVID-19 patienter

*Lars Larsson, Neurofysiologen, Karolinska Universitetssjukhuset*

-En förutsättning för utveckling av Critical Illness Myopati (CIM) är långvarig vård på IVA + mekanisk ventilation, där sepsis och kortikosteroidbehandling anses vara bidragande- (men ej nödvändiga) faktorer.

-Lars redovisade i detalj för studier utförda bl.a. på Karolinska för patofysiologi av CIM där en störd kvot mellan myosin och actin (jämfört med muskelfriska individer) ses i muskelbiopsier erhållna från CIM patienter. Myosinnivå i muskeln än inverst korrelerad till CMAP vid CIM.

-CIM kännetecknas av en preferentiell myosinbrist, ev orsakad av faktorer som frisätts från lungorna i samband med långvarig mekanisk ventilation.

-Histopatologisk diagnostik är okänslig vid detektion av myosinbrist i muskelbiopsin. Elektroforetisk separation av myofibrillärt är den känsligaste metoden vi för tillfället har tillgänglig för kvantifiering av den myosinbrist som kännetecknar CIM. Elektrofysiologi är till stor hjälp att detektera perifer genes till förvärvad muskelförlamning hos IVA patienter men kan inte säkert skilja mellan CIM och Critical Illness Polyneuropati (CIP).

-Muskelbiopsi med myosin/actin kvot kan analyseras via Prof Lars Larsson på Neurofysiologen Karolinska Universitetssjukhuset. Kontakta dr. Larsson på lars.larsson@ki.se vb.

-Ca 30% av patienter som genomgått en covid-19 infektion rapporterats ha utvecklat neurologiska symtom enligt en publikation i JAMA fr 2020 där 214 patienter med covid-19 infektion i Wuhan undersöktes i akuta fasen, men även under uppföljning.
Av dessa neurologiskt drabbade patienter uppvisade en andel påverkan på perifera nervsystemet och/eller muskel.

-På Karolinska har 6 covid-19 patienter vårdade på IVA i respirator med tetraplegi, undersökts med muskelbiopsi, där man ser en störd myosin/actin kvot talande för CIM.

-Utveckling av CIM vid covid-19 har sannolikt mer att göra med den långa vårdtiden på IVA, än själva SARS-Cv2 virusets effekt på muskulatur.

---

## 4] MYO-MRI och muskel mRNA-relaterad diagnostik vid genetiskt svår-diagnosticerade muskeldystrofier

*Bjarne Udd, Neuromuscular Center, Tammerfors Universitetssjukhuset, Finland*

Prof. Bjarne Udd som är känd för upptäckt av TIA1 mutation vid Lisa Welanders distala myopati och av titin mutationen bakom den finska tibialis muskelatrofin (Udds Tibialis muskeldystrofi), har arbetat med muskelimaging sedan -80 talet och är numera världsledande i muskel-MRI kunskap vid utredning av hereditära myopatier.

Se bl.a. nedan:

**MYO-MRI diagnostic protocols in genetic myopathies**

Jodi Warman Chardon [1], Jordi Díaz-Manera [2], Giorgio Tasca [3], Carsten G Bönnemann [4], David Gómez-Andrés [5], Arend Heerschap [6], Eugenio Mercuri [7], Francesco Muntoni [8], Anna Pichiecchio [9], Enzo Ricci [10], Maggie C Walter [11], Michael Hanna [12], Heinz Jungbluth [13], Jasper M Morrow [14], Roberto Fernández-Torrón [15], Bjarne Udd [16], John Vissing [17], Tarek Yousry [18], Susana Quijano-Roy [19], Volker Straub [20], Robert Y Carlier [21], MYO-MRI Working Group

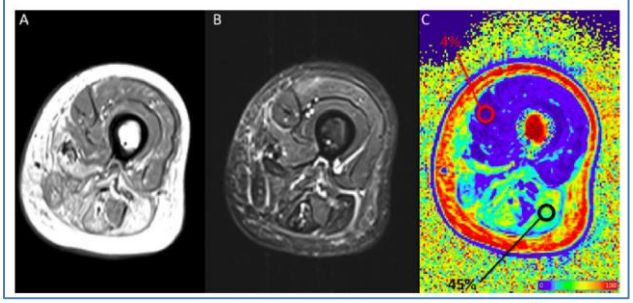
Affiliations + expand

PMID: 31727541 DOI: 10.1016/j.nmd.2019.08.011

Fördelar med muskel-imaging:

- Muscle changes not possible to see with other clinical methods can be visualized
  - MRI: most effective
  - Ultrasound: investigator dependent, early assessment in the pediatric setting
  - CT: if MRI not possible
- Muscle change different in myopathy/dystrophy vs. Myositis and neurogenic
- The pattern of differential muscle involvement in myopathies has diagnostic value
  - should extensively used in all neurology, pediatric neurology and rheumatology clinics dealing with myopathies
  - Clinicians may need to learn reading the findings themselves
- → routine exam for all neuromuscular patients together with EMG and CPK

Dixon technique allows for an exact quantification of the fat fraction
- needed for outcome measures in trials




## The clinical interest of muscle imaging

- Excellent tool for muscle biopsy targeting
- Can be used for the evaluation of therapy response
  - Easy for myositis
  - Increasingly used as outcome measure
  - Lee et al. The role of imaging in characterizing the cardiac natural history of Duchenne muscular dystrophy. 2021
  - Sheik et al. Quantitative Muscle MRI as Outcome Measure in Patients With Becker Muscular Dystrophy-A 1-Year Follow-Up Study. 2021
  - Wang et al. Adapting MRI as a clinical outcome measure for a facioscapulohumeral muscular dystrophy trial of prednisone and tacrolimus: case report. 2021
  - Reyngodt et al. Relationship between markers of disease activity and progression in skeletal muscle of GNE myopathy patients using quantitative nuclear magnetic resonance imaging and (31)P nuclear magnetic resonance spectroscopy. 2020
- MRI diagnostic protocol
  - Whole body preferred if available
  - Rapid routine: axial T1 and STIR over pelvic, thigh and lower legs
  - Dixon based protocols increase the potential, ie. for OMs in trials

**Muskel MRI-användningsområden:**

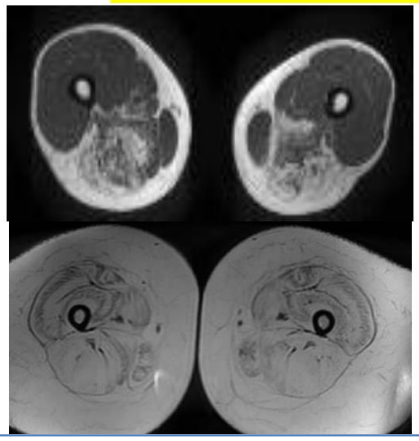
- Skilja inflammatorisk fr icke-inflammatorisk myopati.
- Skilja neurogen skada fr myopatisk muskelskada.
- Hittar särskilda mönster av muskelatrofi/fettomvandlade muskelgrupper i lår och underben som anses vara patognomona för specifika typer av hereditär myopati.

Bjarne redovisade för muskel MRI fynd för ett stort antal muskeldystrofier samt vid kongenital myopati, se nedan ex:

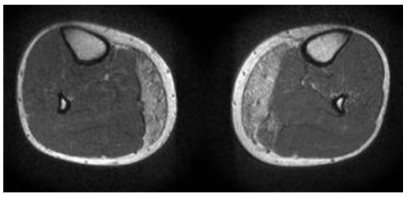
1. Posterior compartments
2. Hamstrings and AM
3. Calf Gmed

## Autosomal recessive LGMDs

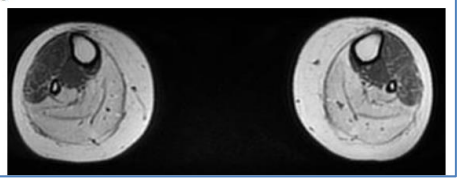
### Calpainopathy – LGMD R1 calpain3-related



mild



severe



## Distal anoctaminopathy

**Onset age 18**

**- > increased ALAT on routine exams**

**>> CK 16.000 (9-30.000)**

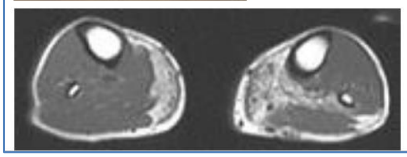
**- Weakness in walking tip-toe at age 20**

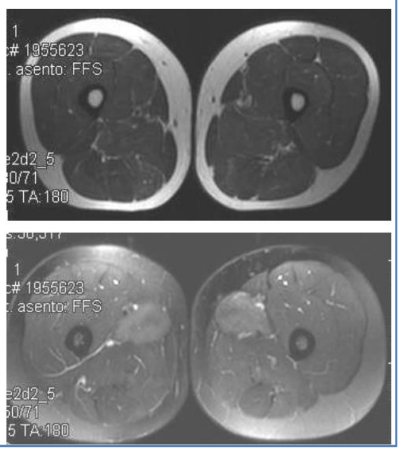
**- initial calf hypertrophy**

**- atrophy of left calf at 22**

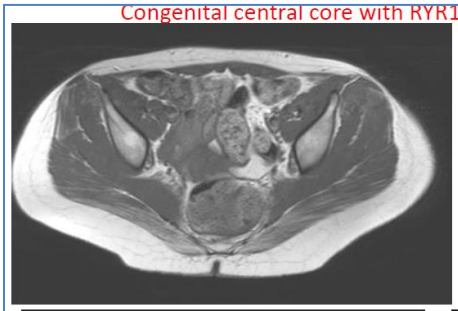
**- slowly progressive**

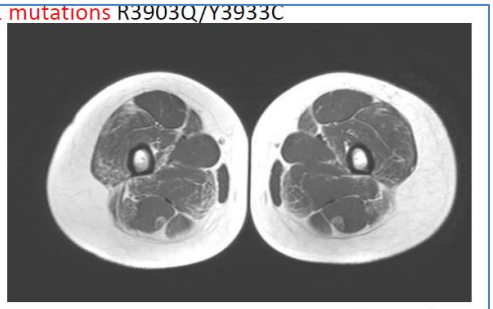
**ANO5: p.R758C hom**

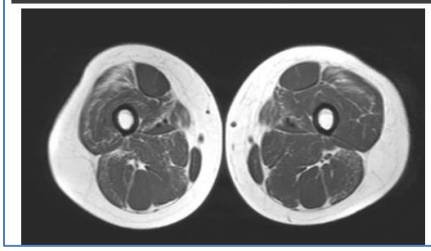


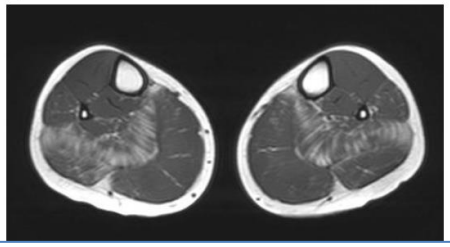



## Congenital central core with RYR1 mutations R3903Q/Y3933C









Slutligen redovisade dr Udd arbete bakom utveckling av **RNA sekvenseringsmetoden**, som utgår ifrån RNA erhållen från muskel.

Poäng med RNA sekvensering är att främst bistå med diagnostik vid recessiva Limb Girdle Muskel Dystrofier där man påvisat DNA varianter av oklar signifikans (VUS), och muskel MR fynd inte varit typisk. Metoden kan avslöja vissa introniska mutationer som missats på WGS och påvisa splicing defekter (misssplicing).

Om muskelbiopsi + muskel MRI väckt fråga om en genetisk myopati, men WGS inte påvisat en tydlig mutation i blod, kan RNA sekvensering fr muskel RNA på sikt hjälpa till att ta utredningen vidare.

---

## 5] Biomarkörer vid ALS och update om pågående läkemedelsstudier

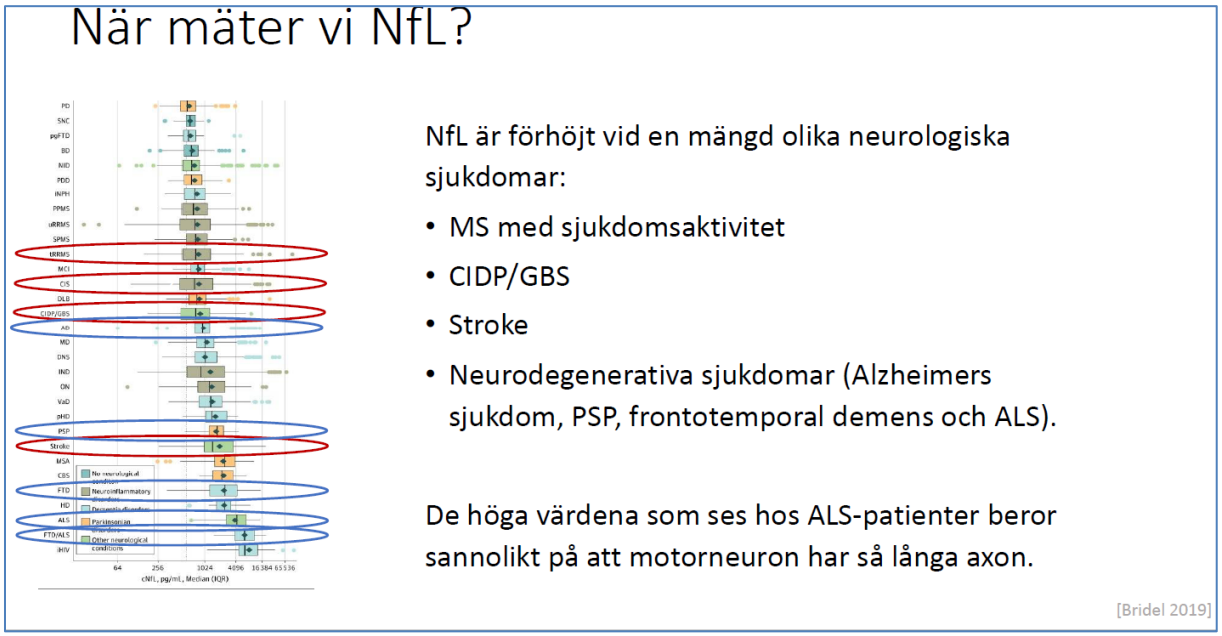
*Ulf Kläppe, Neurologen, Karolinska Universitetssjukhuset*

Ulf som håller på med ett doktorandprojekt om ALS, redovisade för skäl varför diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid ALS är kliniskt nödvändiga.

Fn saknas sådana biomarkörer vid ALS, men nedan tre markörer håller på att studieras på Karolinska:

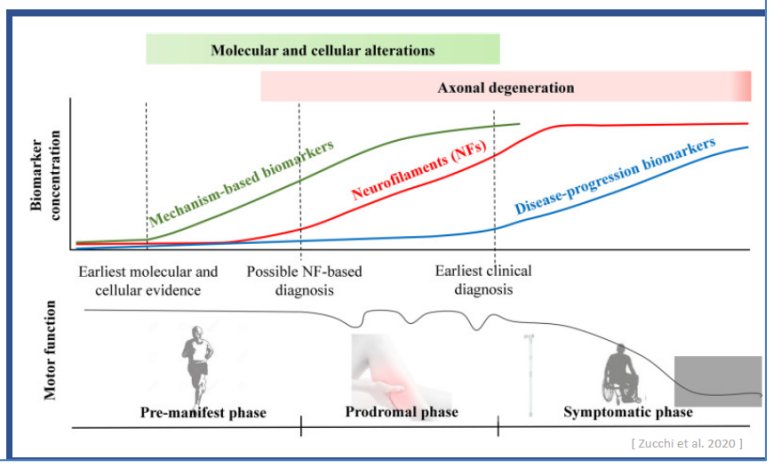
- NfL, Neurofilament Heavy Chain (NhL)
- Chitotriosidase-1 (CHIT1)
- Troponin-T

**Neurofilament**



# Neurofilament vid ALS

- Börjar antagligen öka 1-2 år innan symptomdebut, och fortsätter sedan att öka ca 1 år efter symptomdebut.
  [Benatar 2018; Feneberg 2018]
- Är därefter sannolikt stabilt.
  [Zucchi 2020; Lu 2015; Verde 2019]




# Neurofilament som **diagnostiska** markörer vid ALS

- Förhöjt hos ALS-patienter jämfört med:
  - ALS mimics
  - Asymptomatiska mutationsbärare
  - Neurologiska kontroller
  - Friska personer.
- I likvor verkar pNfH bättre än NfL (högre specificitet men liknande sensitivitet). [Poesen 2017; Rossi 2018]
- I blod är sannolikt NfL bättre. [De Schaepdryver 2018]
- NfL gränsvärden vid utredning - ALS vs ALS mimics
  - 2,200 ng/L → sens 77%, spec 88% [Steinacker 2016]
  - 2,453 ng/L → sens 85%, spec 78% [Poesen 2017]
  - 2,183 ng/L → sens 89%, spec 94% [Feneberg 2018]
  - 1,540 ng/L → sens 78%, spec 73% [Rossi 2018]

Ulf redovisade för preliminära resultat från sitt doktorandprojekt på Karolinska om CSF-NF, CSF-CHIT1 och blod-Troponin-T nivåer över förlopp av ALS:

• **NfL** vid diagnos ar förhöjt jämfört med både disease mimics och friska kontroller.
• NfL korrelerar med sjukdomsprogress – ju högre nivåer på NfL vid diagnos desto snabbare progress (mätt som förändring i ALSFRS-R).
• NfL korrelerar med överlevnad – ju högre nivåer pa NfL vid diagnos desto högre risk att dö.
• NfL minskar något over tid i vår kohort.

▪ Chitotriosidase-1 (**CHIT1**) ar en markör for aktivering av mikroglia och den neuroinflammatoriska markören som är bäst studerad hos ALS-patienter.

- CHIT1 vid diagnos är förhöjt jämfört med både disease mimics och friska kontroller, men korrelerar inte med sjukdomsprogress.

**Troponin-T** som används vid diagnostik av hjärtinfarkt, har visat sig vara stegrat i blod vid en rad olika neuromuskulära sjukdomar, inklusive (enligt två studier) vid ALS. Denna stegring tros sannolikt avspegla en pågående skelettmuskelskada sekundärt till denervation, snarare än en hjärtpåverkan vid ALS.

- Troponin T vid diagnos på Karolinska cohort av ALS patienter är förhöjt jämfört med både disease mimics och friska kontroller.
- Troponin T vid diagnos korrelerar inte med sjukdomsprogress eller överlevnad.

Slutligen redovisade Ulf för **pågående och kommande svenska läkemedelsstudier vid ALS**, se nedan: De 2 sites i landet där läkemedelsstudier vid ALS fn bedrivs är Stockholm och Umeå.

# Pågående läkemedelsstudier

| Studie | Fas | Läkemedel | Mekanism | Primärt effektmått | Antal deltagare |
|---|---|---|---|---|---|
| Alexion | 3 | Ravulizumab | Binder till komplement C5 och hämmar komplementaktiveringen | Klinisk försämring (mätt i ALSFRS-R) | 20 |
| Novartis PET | 2 | BLZ945 | Hämmar tyrosinkinas och minskar mängden microglia | Minskning av microglia i hjärnan | 20 |
| Retrotope | 2 | RT001 | Förhindrar lipidperoxidation (oxidativ stress) | Klinisk försämring (mätt i ALSFRS-R) | 15 |

Kontakta karolina.palmback@sll.se eller juliette.foucher@ki.se

# Framtida läkemedelsstudier

| Framtida studier | Fas | Läkemedel | Mekanism |
|---|---|---|---|
| Magnet | 3 | Litium | Okänd |
| Cytokinetic | 3 | Reldesemtiv | Öka muskelkontraktilitet genom minskat kalciumavflöde |
| Amylyx | 3 | TUDCA | Minskar sannolikt protein-relaterad cellstress och vävnadsinflammation samt förbättrar mitokondriefunktion. |