

## Minnesanteckningar SNEMA möte Uppsala Akademiska sjukhuset 2016-03-16

### Autolog stamcellstransplantation vid autoimmuna sjukdomar

Hans Hägglund, hematologsektionen, Akademiska sjukhuset

Hans Hägglund som är huvudansvarig hematolog på UAS för hematopoietiska stamcellstransplantationer, redovisade historiskt bakgrund för allogen stamcellstransplantation mot leukemi och hur auto-SCT (autolog HSCT) metoden senare utvecklats för behandling av autoimmuna sjukdomar.

Tillvägagångssätt för auto-SCT redovisades, dvs läkemedel som ingår i mobilisering, skörd och konditioneringsstegen före själva transplantationen. Traditionellt har de flesta konditioneringar i Sverige gjorts enligt det sk. myeloablative BEAM + ATG protokollet, men numera främst det sk. lymfoablative protokollet med enbart cyklofosamid + ATG.

Inom neurologin, är det MS som utgjort det vanligaste indikationsområdet för auto-SCT. Antal personer med MS som genomgått denna behandling har successivt vuxit i Sverige, och flest transplanterade MS patienter i landet fått sin beh i Uppsala. Sedan 2005 utgör MS den vanligaste diagnosen för alla personer i Sverige som genomgår auto-SCT, dvs 46% av alla som genomgått auto-SCT. Övriga diagnoser i ordning är systemisk skleros, Mb. Crohn, RA,...

Evidensbaserade rekommendationer/erfarenheter för auto-SCT går numera att läsa i EMBT Guidelines. <https://www.ebmt.org/Contents/Research/Publications/Pages/PublicationsSelector.aspx>

Mortalitet för auto-SCT för patienter med MS är <1%

Kostnad för auto-SCT i Sverige uppskattas till 500.000 kr per patient.

Länk till rapport om föreläsning av Prof Richard Burt vid Northwestern University Feinberg School of Medicine i Chicago för MS förbundet i Norge, om goda effekten av HSCT vid MS <http://www.ms.no/nyheter/richard-burt-i-oslo-bare-hsct-reverserer-skade#.Vul4iWH6Qsc.facebook>

## HSCT som behandling vid neuromuskulära sjukdomar

Håkan Askmark, neurologkliniken, Akademiska sjukhuset

Håkan redovisade för samtliga inflammatoriska neuromuskulära sjukdomar där man i ett terapi-resistent stadium av sjukdomen testat beh med autolog hematopoietisk stamcelltransplantation (HSCT, auto-SCT).

NM diagnoser där HSCT testats är POEMS> CIDP> MMN> MG.

POEMS: 100 transplanterade patienter redovisade i litteraturen, där samtliga förbättrats av behandlingen

CIDP: 19 fall rapporterade ( däribland 11 från Sverige) där 18st har förbättrats av behandlingen. Håkan redovisade i en separat fallbeskrivning detaljer för den enda HSCT behandlade patient med CIDP i Sverige, som inte svarat på behandlingen.

I Sverige finns det nu totalt 14 fall av terapi-resistent CIDP som behandlats med autolog HSCT. Av dessa är 6 transplanterade i Uppsala som gör Uppsala till det center som transplanterad flest fall av CIDP i landet. Uppsalas 1:a fall transplanterades för 13 år sedan, och är det enda rapporterade fall i världen som re-transplanterats med framgång, pga svikande effekt av 1:a transplantation. De flesta av Sveriges transplanterade CIDP patienter befinner sig i terapi-fri remission under uppföljningstiden (range 1-10 år) efter (senaste) HSCT.

MMN: 1 fall med IVIg-resistent MMN transplanterad i Uppsala med uppföljningstid på 8 år, dock tyvärr utan effekt.

MG: 1 fall av terapi-resistent AChR-pos generaliserad (post-tymektomerad) patient med MG transplanterad i Uppsala 35 år efter sjukdomsdebut. Före transplantation hade pat slutat svara på alla for av immunterapi förutom plasmaferes (PE) och behövde PE på konstant basis för att klara sig. Nu 2 år post-transplantation mår pat bra och behöver terapi enbart med Mestinon. Inressant nog har titern s-AChR antikroppar inte påverkats av HSCT.

## Uppdatering av nationella MG vårdprogram (VP)

Håkan Askmark, neurologkliniken, Akademiska sjukhuset

Håkan redovisade för version 2 (2016) av MG VP som ursprungligen utarbetats av honom, Fredrik Piehl och Anders Svenningsson.

Jämfört med föregående version finns nu följande tillägg:

1. Analys av serum LRP4 antikroppar kan övervägas i dubbel-seronegativa fall av generaliserad MG, dvs AChR + MuSk-negativa fall.
2. Prednisolon i dos 20mg/d med nedtrappning (se VP) kan övervägas vid behandling av kolinesterashämmar-resistenta fall av okulär MG.
3. Behandling med rituximab kan övervägas i ett tidigare skede än tidigare föreslagits vid resistens till givna immunomodulerande terapier vid MG.

Version 2 av MG vårdprogrammet kommer att anslås på SNEMAs hemsida under april 2016.

## Rinomax- en klinisk behandlingsstudie av rituximab som induktionsbehandling för nydebuterad MG

Fredrik Piehl, neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Fredrik redovisade för den låga evidensgraden för ofta använda immunomodulerande terapier vid MG, och att det finns såväl utrymme som ett behov av att testa nya behandlingar inom ramen av randomiserade kontrollerade studier.

Bland de senaste terapier som nyss genomgått en RCT är komplementhämmande Mab Eculizumab, men där kostnadseffektivitet av denna terapi kan ifrågasättas.

Den positiva effekten, kombinerad med god säkerhetsdata av rituximab (rtx) vid MS i Sverige har stimulerat till användning av rtx mot andra neuroinflammatoriska sjukdomar såsom MG. På Karolinska finns redan erfarenhet av behandling av ett 50-tal patienter såväl med AChR som MuSk-pos MG, men en klinisk märkbar effekt även hos patienter med AChR-pos generaliserad MG. Detta är bakgrunden till RINOMAX studien.

Det handlar om en investigator-initierad multicenter randomiserad dubbelblindad studie av 500mg rtx eller placebo given som en en-gångsinfusion till patienter med bulbär eller generaliserad MG som befinner sig max 1 år efter debut, och som inte tidigare behandlats med rtx. CRF för studien kommer att finnas i Svenska MG registret. RINOMAX studien har beviljats VR forskningsstöd i hård konkurrens med andra sökanden. PI för studien är Fredrik Piehl.

Primär endpoint: Är rituximab mer effektivt än placebo för att uppnå minimala kliniska MG symptom (QMG poäng  $\leq 4$ ) utan behov av högre doser orala kortikosteroider (dos  $<10\text{mg/d}$ ) vid 16 veckor efter behandling?

Sekundära endpoints:

- Är rituximab mer effektivt än placebo för att uppnå förbättring i standardiserat muskulärt uttrötbarhetstest (QMG poäng) vid 24 veckor efter behandling?
- Är rituximab mer effektivt än placebo för att uppnå förbättring i förmåga att utföra aktiviteter i dagliga livet (MG-ADL poäng) vid 16 veckor efter behandling?
- Är rituximab mer effektivt än placebo för att uppnå förbättring i upplevd livskvalitet (MG-QoL poäng) vid 16 veckor efter behandling?

Tertiära och explorativa endpoints

- Andel av patienter med QMG poäng  $\leq 4$  och en daglig Prednisolondos  $\leq 10\text{mg}$  vid 24 veckor efter behandling
- QMG poäng vid 16, 36 och 48 veckor efter behandling
- MG-ADL poäng vid 24, 36 och 48 veckor efter behandling
- EQ5D poäng vid 16, 24, 36 och 48 veckor efter behandling
- MG-QOL poäng vid 24, 36 och 48 veckor efter behandling
- Sjukhusinläggningar
- Rescue behandlingar
- Biverkningar
- Autoantikropps nivåer 24 veckor efter behandling
- Blodprover för explorativa immunologiska analyser vid baseline, 16 och 24 veckor efter behandling

Time-line för studien: Studiestart 15/8. Antal patienter som behövs för att uppnå power 50-60 (1:1 rtx:placebo). Centra som anslutit sig till studien förutom Karolinska är:

Uppsala akademiska sjukhuset  
Falun Lasarett  
Karlstad  
Universitetssjukhuset i Linköping  
Lunds Universitetssjukhus  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Västmanlands sjukhus Västerås  
Norrlands universitetssjukhus Umeå  
Universitetssjukhuset Örebro  
Östersunds sjukhus

### Ultraljud- ny metod på neurofyslab för neuromuskulär diagnostik

Johan Widenfalk, neurofysiologiska kliniken, Akademiska sjukhuset

Johan redovisade för det växande tillämpningsområdet för nerv-ultraljud för diagnostik av perifera nervsjukdomar. Metoden användes ursprungligen initialt för diagnostik av traumatiska perifera nervskador (avskärningar) och perifera nervtumörer, men numera även för inflammatoriska och vissa hereditära neuropatier.

Fördelar med nerv ultraljud över neurofysiologi är att den inte är smärtsam/obehaglig att utsättas för och att den kan ibland tillföra information som inte är lättillgänglig vid neurofysiologi, såsom djupa muskelfascikulationer och fokal myelin hypertrofi/ödem vid inflammatoriska neuropatier.

Ultraljud kan hjälpa till med att beräkna nervens tvärsnittsarea, ekogenicitet, vaskulariseringsgrad samt förekomst av tex neurogen atrofi i muskeln.

Vid inflammatoriska neuropatier ökad tvärsnittsarea av nerven fokalt samt vaskulariseringsgraden kan öka. En annan metod för att visualisera dessa fynd (om som inte diskuterades mer i detalj på mötet) är perifer nerv MRI.

Nackdel med nervultraljud är att djupare strukturer, tex i mer proximala segment av armar och ben kan vara svårare att se. Learning curve för denna metod är fn lång, vilket innebär att det är enbart fåtal neurofysiologer i landet som ännu behärskar tekniken.

En undersökning av samtliga patienter på UAS som hade genomgått perifer nerv ultraljud visade att u-ljud bidrog till den finala diagnosen i 30% av fallen, och till en specifik terapi hos 10% av de undersökta.

Riktad u-ljud efter en föregående ENeG är däremot att föredra, då den i UAS materialet bidrog till diagnosen hos 60% och till en specifik terapi hos 22%.

## D-vitaminbrist och träning vid MG

Dr Anna Rostedt-Punga & Elisabet Westerberg, neurofysiologiska kliniken, Akademiska sjukhuset

Anna diskuterade det stora behov av kliniska biomarkörer vid MG.

Nuvarande markörer såsom QMG, SF-EMG, AChR/MuSk ak och tymuspatologi har sina begränsningar.

Det är känt att D-vit har en immunomodulerande effekt genom tex dess stimulering av aktivitet av T-reg. Brist på D-vit har förknippats med andra autoimmuna/inflam tillstånd RA, SLE och MS.

D-vit rec uttrycks på muskel.

Anna redogjorde för en retrospektiv sammanställning av 33 patienter med MG fr UAS, varav 16 hade beh med D3 tillskott (800U/d) och resterande del inte.

Kontrollgruppen utgjordes av 50st friska matchade bloddonatorer.

Patienter som inte stod på D3 tillskott och som hade D-vit brist, fick oral D3 tillskott och förbättrade sin MG score därefter jmf före behandling.

Därefter diskuterade Anna forskning kring [mikro-RNA \(miRNA\) vid MG](#).

miRNA är små icke-kodande RNA funnet extracellulärt, som binder messenger RNA och hämmar produktion av proteiner. miRNA har föreslagits tex utgöra en biomarkör vid cancer.

Undersökning av Uppsala MG patienter visar höga blod nivåer av 150-5p och 21-5p miRNA jämfört kontroller och att värden på dessa specifika miRNA sjönk efter immunterapi. Därmed kommer miRNA i blod att fortsätta studieras av Uppsala för att validera dess roll som biomarkör för MG och /eller terapiresponsen.

Elisabet redovisade därefter resultat av en träningsstudie utförd i Jönköping i samarbete med Uppsala, där 13 patienter (34-86 åå) med MG (varav 4st med enbart okulär MG) fick genomgå konditions,-styrke och balansträning under 12v.

Träningseffekten följdes med MG composite scale, dynamometer, CMAP och 6 min gångtest. Efter avslutad träningsperiod såg man ingen förbättring av MGC men 6 min test, proximal muskelstyrka och CMAP förbättrades.

Blodnivåer av miRNA 150-5p och 21-5p sjönks efter träning.

Slutsatsen från denna studie blir att patienter med MG tål konditions/styrketräning väl, och kan till och med träna upp muskelstyrkan genom träning.

Med andra ord, träning är inte farlig vid MG!