

Minnesanteckningar SNEMAs årsmöte i Uppsala 2023-03-15

Antal deltagare 39st

INNEHÅLL

- Ultraljud fasciculation score, Mariika Liik sid 1-2
- Botox: Hur påverkas neuromuskulär diagnostik, Anna Rostedt Punga sid 2-3
- CIDP Konsensus update 2023, cyklofosamid och autoimmun nodopatiestudieförslag, Amalia Feresiadou & Rayomand Press sid 4-9
- NHV uppdraget sid 10-17

Ultraljud fasciculation score: för bra för att vara sant?

Mariika Liik, överläkare, neurofysiologiska kliniken, Akademiska sjukhuset

Mariika Liik redovisade fascikulationernas neurofysiologiska egenskaper och tänkbara neuromuskulära tillstånd som är förknippade med fascikulationer.

Hon förklarade mer i detalj fascikulatinernas betydelse vid diagnostik av motorneuronsjukdom och hur deras betydelse har getts en tyngre roll i de nya ALS diagnos kriterierna, i.e. Gold Coast kriterier år 2019.

<https://pn.bmj.com/content/practneurol/22/3/176.full.pdf>

Därnäst beskrevs rollen av ultraljuddiagnostik vid neuromuskulära tillstånd översiktligt.

Ultraljud lämpar sig bra för att detektera och kvantifiera fascikulationer och har en högre sensitivitet för att upptäcka djuptliggande fascikulationer jämfört med visuell inspektion och EMG.

Fascikulationer på ultraljud

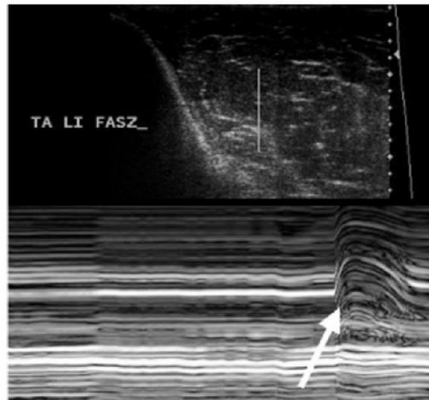
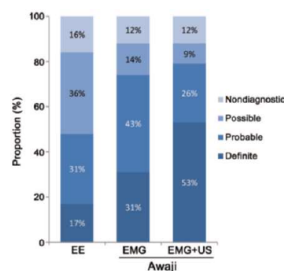


Fig. 1. Ultrasonic cross sections through the left tibialis anterior muscle (TA) showing a fasciculation using M-mode.

- Muscle ultrasound is superior to needle EMG for detecting fasciculations
- Större upptag area
- Combining muscle ultrasound and EMG improved diagnostic accuracy in ALS, resulting in a sensitivity of 96% for probable or definite ALS, as compared with 88% for EMG and 90% for ultrasound

Figure 3 Diagnostic category of revised El Escorial criteria (EE) and Awaji criteria using only EMG or a combination of EMG and ultrasound (US)



The proportion of patients in the definite or probable category rose from 48% by revised EE criteria to 79% by applying the Awaji criteria with both EMG and US.

Misawa et al., 2011

Sedan beskrevs Uppsalastudien om muskel ultraljud för diagnostik av ALS, där en fascikulations score räknades fram genom att på ett standardiserat sätt undersöka 11 olika muskler, inklusive tungan och paraspinal thorakala muskler. På så sätt undersöks samtliga de 4 muskelregioner som är viktiga att undersöka i ALS sammanhäng.

Resultat: Patienter som fick en senare ALS diagnos hade fascikulationer i minst 2 av 11 muskler, dvs en fascikulations score på minst 2.

Botox: Hur påverkas neuromuskulär diagnostik?

Anna Rostedt Punga, professor, överläkare, neurofysiologiska kliniken, Akademiska sjukhuset

Anna R. Punga redovisade för ett antal patientfall där patienter sökt för muskulär uttröttbarhet i okulära, bulbära och ansiktsmuskler där de initiala frågeställning såsom myasthenia gravis och bulbär ALS uteslutits, och det framkom först senare att patienterna hade kosmetiskt behandlats med botox i ansiktet innan symtomdebut.

Ställe där botox injektionerna hade getts stämde inte alltid med ställe där muskulär uttröttbarhet uppträdde. Detta fenomen visar sig bero på botox förmåga att diffundera vidare till andra närliggande muskelgrupper.

Det 1:a fallet handlade om en 56-årig kvinna med subakut debut av dysfagi, utan dysartri, men med röstpåverkan och samtidiga svårigheter med nackflexion. Dygnsvariation saknades.

Patienten saknade AChR och MuSK antikroppar, hade ingen dekrement vid repetitiv nervstimulering (RNS), men denervation i ansikts- och nackmuskler. Hon hade dessutom uttalad neuromuskulär instabilitet på ändplattennivå, med ökat jitter i ansiktsmuskler. Den neurofysiologiska bilden ansågs inte stämma med vara sig myasteni eller motorneuronsjukdom.

Det visade sig sedan att patienten hade i tre års tid behandlats med botox i glabella och kring orbicularis oculi av privatläkare.

Hon bedömdes ha en neurogen skada (denervation) i ansiktsmuskler orsakad av långvarig botoxbehandling.

Effekt av botox på ändplattan såsom det gör att mäta neurofysiologiskt redovisades sedan. Det är amplituder av motoriska svar (CMAP) som tycks påverkas tydligt av botox.

Acta Derm Venereol 2014; 94: 32-37

INVESTIGATIVE REPORT

Correlation of Botulinum Toxin Dose with Neurophysiological Parameters of Efficacy and Safety in the Glabellar Muscles: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study


Mohammad ALIMOHAMMADI^{1,2}, Mats ANDERSSON² and Anna Rostedt PUNGA³
Departments of ¹Medical Sciences and ²Clinical Neurophysiology, Uppsala University, and ³Q-MED, a Galderma Division, Uppsala, Sweden

Table I. Comparison between glabellar frown line scores and neurophysiological parameters of the glabellar muscles corrugator supercilii with different doses of botulinum toxin type A (BoNT-A)

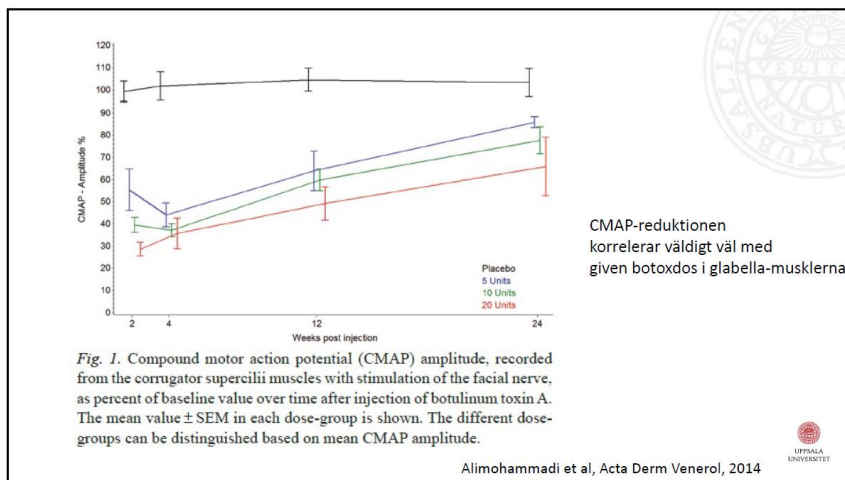
Dose (units)	Change in glabellar score (mean)		CMAP % reduction (mean left/right corrugator)
	At rest	At contraction	
Placebo	0.25	0	1.7
5	-0.50	-0.5	-56.7
10	-0.25	-0.5	-62.4
20	-0.75	-2.25	-64.4

CMAP: compound motor action potential.

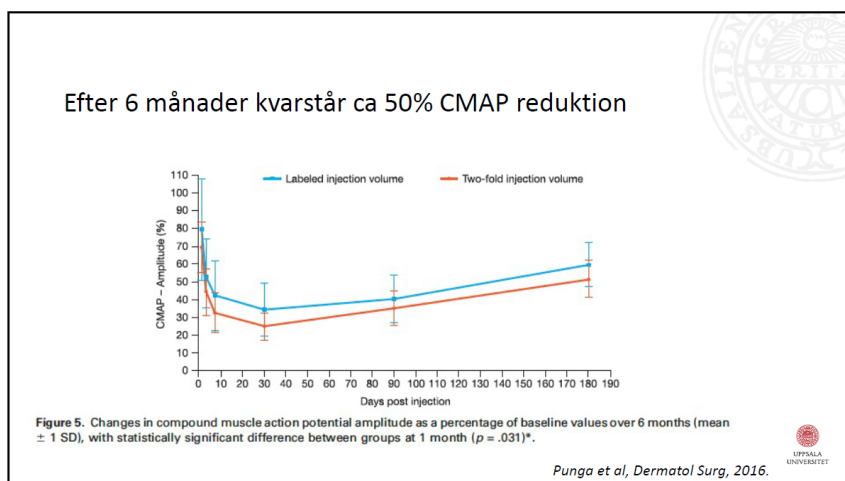
Hur kan vi mäta botoxeffekt neurofysiologiskt?



CMAP-sänkningen korrelerar väl med dosen av botox som getts.



Botox-effekten på CMAP kan vara långvarig efter en singelinjektion.



Nästa patientfall handlade om en 40-årig kvinna som hade sökt pga diplopi, efter 13 års botoxbehandling i ansiktet. RNS var normal, men EMG visade denervation + myopatiska potentialer i ansiktet. En kronisk neurogen ändplatteskada kan leda till en postsynaptisk membranskada med myopati som följd.

Dr. Punga påpekade också fall där patienter som utretts för okulobulbära symtom visat sig ha en bakomliggande seropositiv myasteni, plus haft sina symtom framprovocerade av botoxinjektioner.

Sammanfattningsvis anses det viktigt att man vid utredning av okulobulbär muskulär uttrötthet/trötthet alltid ställer fråga till patienten ifall de är/varit botoxbehandlade. Dessutom är det viktigt att känna till att botox given i pannan kan difundera ned till ansiktets- och bulbära muskler och ge fjärreffekter där.

CIDP: Uppdatering av konsensus, andra nyheter

Rayomand Press, överläkare, neurologkliniken Karolinska Universitetssjukhuset
Amalia Feresiadou, bitr överläkare, neurologkliniken, Akademiska sjukhuset
Zusana Dékányová, ST-läkare neurologkliniken, Danderyds sjukhus

Sammanfattning:

CIDP är en behandlingsbar neuropati, men dess diagnostik är behäftad med risk för såväl över- som underdiagnostik. Därmed är det viktigt för klinikern att hålla sig till validerade diagnoskriterier. Immunterapi vid CIDP är långvarig och kräver en långsiktig och ihärdig insats från behandlade läkare för att försäkra sig att terapimål har uppnåtts. Användande av validerade skattningsskalor för CIDP bidrar till ett mer objektiva sätt att utvärdera terapieffekten, men på sikt önskas tillgång till pålitliga biomarkörer som korrelerar till sjukdomsförlopp och terapieffekt.

Ovan kunskap sammanfattats i ett nationellt konsensusdokument för diagnostisk och terapi av CIDP, vilket utgör en uppdatering av SNEMAs nuvarande dokument från 2014. Uppdateringen baserar sig i stort på European Academy of Neurology (EAN/PNS) relativt nya publicerade workshop artikel om CIDP från 2021.

Mål med immunterapi vid CIDP bör helst vara att inducera remission istället för enbart underhållande långvarig immunterapi som saknar en långsiktig stabiliserande effekt mot neuroinflammation i PNS. Pulsativ kortisonbehandling och cyklofosfamid är remissionsinducerande terapier som finns med i CIDP konsensusdokumentet och diskuterades på mötet. Bl.a redovisades data från Inflammatoriska Neuropatiregistret (IPN) som är det delregister i Svenska NeuroReg om antal patienter med CIDP som redan behandlats med cyklofosfamid i Sverige och behandlingsresultat på gruppnivå.

På mötet presenterades även data från Danderyd Sjukhus egen cyklofosfamidkohort.

En kort diskussion fördes om en sammanställning av landets cyklofosfamiddata med mål till publikation i form av en retrospektiv fallseriestudie.

Slutligen diskuterades den nydefinierade neuroinflammatoriska sjukdomen autoimmun nodopati, dess antikroppsdiagnostik och planer på en sammanställning av landets fall med autoimmun nodopati med mål till publikation i form av en retrospektiv fallseriestudie.

1] CIDP konsensus

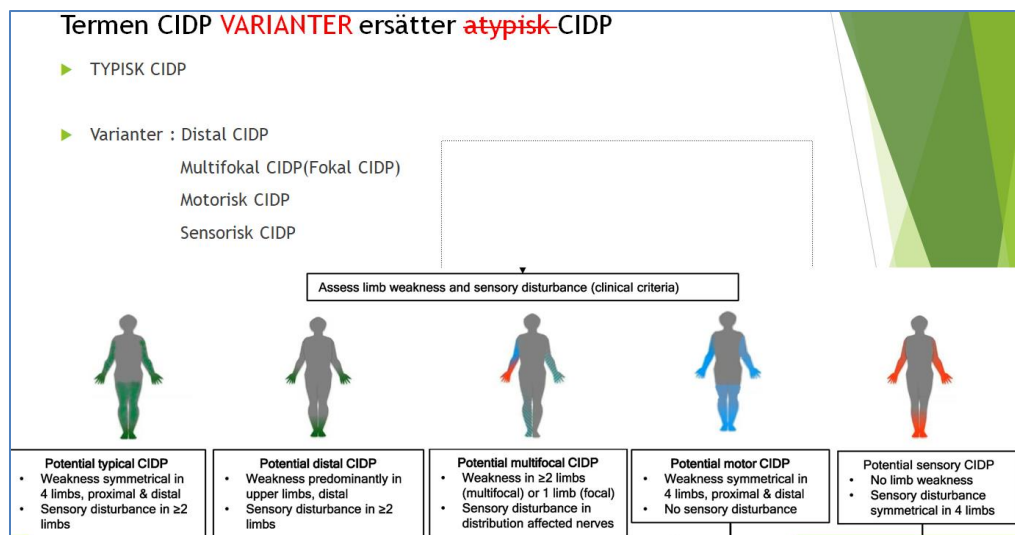
Arbetsgruppen består av *Anders Svenningsson*, *Amalia Feresiadou*, *Johan Widenfalk*, *Pontus Wasling* och *Rayomand Press*

a) Diagnostik:

Amalia Feresiadou redovisade arbetsgruppens uppdatering av det nationella konsensusdokumentet om CIDP.

Nyheter i det nya dokumentet:

CIDP "varianter" ersätter tidigare benämningen om "atypisk" CIDP.



Nytt för de neurofysiologiska diagnoskriterierna är definition av hur mycket F-svaret behöver vara förlängd och CMAP sänkt för att uppfylla kriteriet för demyelinisering. Dessutom förstärks betydelsen av sensorisk påverkan, genom att demyelinisering i minst 2 sensoriska nerver blir ett krav för diagnosen typisk CIDP.

Elektrodiagnostiska kriterier (1)

- **Starkt stöd för demyelinisering** finns om minst ett av följande uppfylls på motorisk neurografi
- Minst 50 % förlängd distal latens i två nerver (undantag medianus vid CTS).
 - Minst 30 % sänkt ledningshastighet i två nerver.
 - Minst 20 % förlängd F-svars-latens i två nerver, eller minst 50 % om CMAP-svarets amplitud är lägre än 80 % av nedre normalgräns.
 - Avsaknad av F-svar i två nerver om dessa har amplituder på minst 20 % av nedre normalgräns + minst ett demyeliniserande fynd i en annan nerv.
 - Konduktionsblockering med minst 30 % amplitudfall om distal amplitud är minst 20 % av nedre normalgräns i två nerver, eller i en nerv + minst ett demyeliniserande fynd i annan nerv.
 - Temporal dispersion i två nerver med minst 30 % ökad CMAP-duration vid stimulering proximalt (100% för tibialisnerv).
 - Ökad CMAP-duration vid stimulering distalt i minst en nerv + minst ett annat demyeliniserande fynd i en annan nerv. Durationer på minst: medianus 7,4 ms, ulnaris 7,8 ms, fibularis 8,1 ms, tibialis 8,0 ms (lower frequency filter 20Hz)

-Om de kliniska kriterier för diagnosen uppfylls + neurofysiologiska kriterier uppfylls i minst 2 nerver är diagnosen typisk CIDP säkrad. Nytt är att då anses EAN /PNS inte att likvoranalys tillför något extra till diagnostiken. SNEMAs konsensus rekommenderar däremot en fortsatt användning av likvoranalys vid CIDP diagnostik, även fast kliniska och neurofysiologiska kriterier har uppfyllts.

-Om de neurofysiologiska kriterierna uppfylls enbart i 1 nerv, behövs uppfyllande av minst två av nedan **stödkriterier** för att kunna ställa diagnos:

- Terapisvar: Objektiv förbättring enligt (skalor INCAT, RODS och DYNAMOMETER) ska användas
- Imaging med nervultraljud där segmentell nervhypertrofi kan påvisas (nerv MRI)
- Likvoranalys
- Nervbiopsi i utvalda fall

b) Terapi:

Rayomand Press redovisade för nyheter vad gäller terapirekommendationer för CIDP

1:a linjeterapierna immunoglobulin (IVIg) och kortison, samt plasmaferes vid akut försämring förblir oförändrade.

Däremot rekommenderas att man **doserar IVIg efter fettfria kroppsvikten** (sk. dosing weight), istället för den faktiska vikten. Immunoglobulin distribueras intra- och extravasalt, utan påverkan av fetthalten i kroppen. Faktiska vikten och dosing weight är relativt nära varandra fram till en kroppsvikt på ca 90 kg, men därefter är dosing weight lägre än den faktiska vikten.

På SNEMAs hemsida (fliken dokument) finner man länk till en kalkylator som kan användas för att räkna fram dosing weight.

https://www.albertahealthservices.ca/webapps/labservices/IVIG_Dosing_Calculator.htm

Nytt är dessutom att det nu finns evidens för en lika god (non-inferior) underhållande effekt av **subkutan immunoglobulin (SCIg)** jämfört med IVIg vid CIDP, och därmed möjligt att för patienter som vill slippa komma till sjukhus för intravenösa behandlingar, eller som har end-of-dose effekt trots täta IVIg kurer, byta till SCIg. Beroende på preparat man väljer, ges SCIg veckovis eller varannan vecka.

Nytt vad gäller steroiddoser är att det nu finns en begränsad evidens (enligt EAN /PNS) som stödjer insättning av **pulsativ metyl-prednisolon (solumedrol) eller oral Dexametason i 6 månader (istället för IVIg) med syfte till att inducera remission**. Gäller för patienter med måttligt uttalad CIDP där kortison inte är kontraindicerad. Patienter med en snabb progressiv, och/eller motorisk dominant uttalad CIDP anses svara snabbare på IVIg än steroider.

Nytt vad gäller långsiktiga terapimål som bör uppnås efter 6-12 månaders terapi med kortison eller IVIg är att **INCAT poäng på 3 eller lägre** (istället för gamla nivån på 4 eller lägre) bör ha uppnåtts. I annat fall bedöms patient vara i terapivikt och bör vara föremål för andralinjeterapier.

Nytt för andralinjeterapiförslag är att det finns ett något bättre underlag för att rekommendera **kombinationsbehandling av IVIg och kortison** än förr. Det finns en publikation om att kombination IVIg + IVMp månadsvis i 5 månader tidigt under förlopp av CIDP ger en 59% remissionschans, vilket är klart högre än tidigare rapporter om ca 20% remissionschans vid beh med enbart IVIg [Adrichem et al, Eur J Neurol 2020).

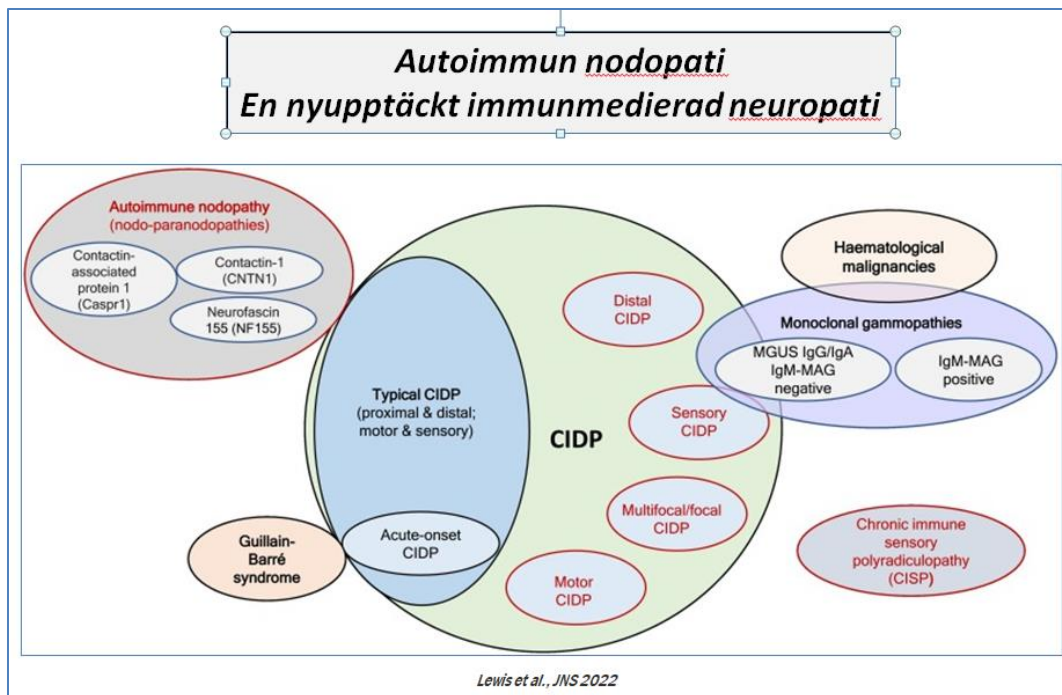
För nuvarande pågår en RCT vid namn Optic Trial för att få evidens för kombinationsbeh av IVIg + IVMp vs. enbart IVIg.

Den pulsativa cyklofosamid iv. protokollet har också uppdaterats, men viss skillnad avseende intervall mellan pulserna och totala behandlingstiden. Rekommendation om HSCT kvarstår som ett alternativ till pulsativ cyklofosamid beh, alt som ett val istället för pulsativ cyklofosamid.

2] Autoimmun nodopati

Autoimmun nodopati (AN) som orsakas av IgG4 antikroppar riktade mot nodala/paranodala adhesionsmolekyler är en nydefinierad sjukdom, som tidigare klassats som terapi-resistent CIDP.

AN har stora likheter med CIDP, men framförallt väsentliga skillnader i fenotyp och terapisvar, varför den anses vara en egen separat inflammatorisk neuropati.



Den klassiska AN fenotypen är en subakut sensorimotorisk övervägande distal neuropati med ett stort inslag av sensorisk ataxi, postural tremor i armarna och neuropatisk smärta. Nyligen har man dessutom beskrivit en AN variant vid namn panneurofascin AN där insjuknandet liknar GBS inklusive kranialnerv och respiratorisk påverkan, men där patienter svarar inte på IVIg eller plasmaferes utan blir kvar läge på IVA i behov av invasiv ventilation.

Patienter med AN svarar mycket dåligt, och oftast inte alls på IVIg, kortison och plasmaferes, men desto bättre på anti-CD20 terapi med rituximab. De doser rituximab som används för att åstadkomma en induktion enligt publicerade fallrapporter brukar ofta ligga på 1000-2000mg.

Diagnosen AN baserar sig på påvisade av IgG4 serum antikroppar mot neurofascin (NF-155), Contactin-1 eller CASPR1. IgM antikroppar och IgG 1-3 antikroppar mot ovan strukturer är däremot ospecitika och anses inte vara sjukdomsframkallande. Vid panneurofascin AN förekommer antikroppar som samtidigt binder NF-155, NF-140 och NF-186.

Analys av ovannämnda IgG4 antikroppar i blod görs fn på Wieslab. Däremot kan Wieslab ännu inte titerbestämma antikroppsnivåerna. Titersänkning av NF-155 ak har nämligen visat sig korrelera väl till effekt av immunterapi vid AN. Pannefascin antikroppar kan inte heller analyseras på Wieslab. Det har dessutom förekommit minst ett fall i Sverige där Wieslab påvisat icke-IgG4 antikropparmot NF-155, men där omkontroll i ett externt referenslab (Würzburg) visat att det ändå rör det sig om IgG4 antikroppar.

Sammantaget kan det finnas skäl i selekterade fall att skicka centrifugerad serum till Würzburg i Tyskland för analys +/- titerbestämning av antikroppar. Kostnaden för denna analys är 110 euro. Provet kan skickas av likvorlab på neurologen Karolinska Huddinge till Tyskland efter centrifugering, se nedan. Sjukhus som är intresserad av att skicka prov, kan kontakta dr. Ivan Kmezic på neurologen Karolinska (kontaktuppgifter kommer att anslås på SNEMAs hemsida under våren 2023).

Samarbete neurologen på Würzburgs sjukhus i Tyskland och neurologen Karolinska

Analys av samtliga IgG subklasser (IgG1-4) mot:

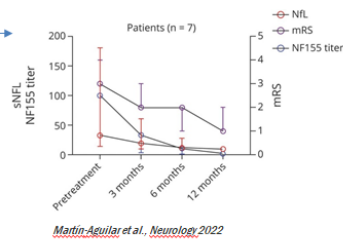
- NF-155
- NF-140/186
- Contactin-1
- CASPR 1
- Contactin1/Caspr1 (komplex)
- **Pan-neurofascin ak** (antikroppar som samtidigt binder samtliga NF 140-155-186)
- ELISA & teased fibers, verifiering med cell-baserad assay (CBA)

Titerbestämning →

Serum behöver skickas efter centrifugering

Kan vb göras via Likvorlab, Neuro, Huddinge
Kostnad 110 euro

-> Kontaktperson på Karolinska för att skicka prov:
Neurol specialistläkare Dr. Ivan Kmezc



Studieförslag för svenska AN patienter diskuterades som hastigast. Mejlkorrespondens mellan de sjukhus i Sverige som redan diagnostiserat patienter med AN varit igång före årsmötet. Fn är 25 patienter rapporterade totalt. Målsättning med att skriva ihop en caseseries på dessa fall och publicera.

Kollegor som har patienter med AN, men som inte redan mejlat Rayomand, får överväga göra det om de önskar vara med i arbetet.

Autoimmun nodopati (AN)

SNEMA projekt: Karakterisera svenska patienter med AN

Hittills 25 patienter rapporterade från olika sjukhus (mejlkorrespondens)
De flesta har NF-155 ak, men några med CASPR1 och contactin1 ak.

Varierande fenotyper:

- Klassisk nodopati
- CIDP
- GBS-lik, prolongerad IVA vård (pan-neurofascin antikroppar: NF-155+140+186+)

Studieförslag: samla information om fenotyp, neurofyssvar, antikroppstyper och svar på terapi för svenska patienter som diagnostiserats med AN, inklusive de med pan-neurofascin AN

Mål: publikation

Excell läggs upp på Sharepoint för ifyllande av anonymiserad klinisk data
Behöver engagera även neurofysiolog
Data presenteras dels på gruppnivå, men även som enstaka case-reports

3] Cyklofosfamiddata & studie

Data från IPN registret mars 2023:

25% av landets patienter med CIDP som är behandlade med 1:a linjeterapier, uppnår inte SNEMAs terapimål med en INCAT på 4 eller lägre. Ändå försätter dessa att behandlas enbart med IVIg och/eller kortison.

I IPN registret finns 37 patienter som är behandlade med oral eller iv cyklofosamid (ctx), varav 11st med pågående terapi feb 2023. Median sjukdomsduration vid insättning av ctx har i dessa fall varit 4.5 år.

INCAT poäng (medel) före insatt ctx för dessa 37 patienter är 3.1 (1-9) och senast mätt efter avslutad beh 2.0 (0-5), talande för en god effekt.

Naturligtvis bör biverkningspotential av ctx, inte minst vad gäller risk tex för teratogenecitet beaktas för personer i fertil ålder.

Dr. Zusana Dékányová redovisade **data från Danderyds 10 ctx-behandlade patienter.** För 7 av dessa fanns INCAT data tillgänglig. Median INCAT var 3.0 (0-7) före ctx behandlingen och 2.0 (0-9) snart efteråt. Den kumulativa ctx dosen som hade getts per patient varierade mellan 5-7g, vilket tros ligga klart under de doser som är behäftade med risk för en senare sekundär malignitet.

Rayomand och Amalia diskuterade förslag till att göra en sammanställning av landets ctx-behandlade CIDP patienter med målsättning till en publikation. De kollegor som har ctx-behandlade CIDP patienter och önskar ansluta sig till arbetsgruppen får kontakta Amalia eller Rayomand.

Cyklofosamid för Induktion av Remission vid CIDP- *CIRC* *Nationell studie*

Inga RCT för cyklofosamid (ctx) vs. placebo finns

Stort antal case reports, fallserier samt en metaanalys av 13 studier är publicerad 2022

- Varierade doseringsprotokoll
- Varierande definition av terapirefraktär CIDP

Personlig erfarenhet på Neuro DS, Karolinska, Uppsala med SNEMAs ctx protokoll är positiv, dock inte i samtliga fall

Studieförslag:

Studiegruppen: Anders Svenningsson, Amalia Feresiadou, Pontus Wasling, R.Press.

Retrospektiv fallserie av svenska patienter med CIDP som behandlats med SNEMAs ctx protokoll

Hitta klinisk utvärderingsmått (INCAT, remission...). Använda IPN registret.

På sikt, underlag för en **prospektiv** RCT fas II av tidig ctx behandling?

Tex: om INCAT ≥ 3 trots 1:a linjeterapi. Randomiserastill fortsatt 1:a linjeterapi eller ctx

NHV-information o diskussion

NHV rådet bestående av representanter från landets 4 enheter som fått NHV uppdrag för viss neuromuskulär sjukdom presenterade det som ingår i NHV neuromuskulära uppdraget enligt SOS, avgränsningar som SOS resp. NHV rådet infört samt förslag till arbetssätt och samarbete med övriga neurologiska enheter i landet.

De som presenterade var:

Andreas Arvidsson (Lund/Malmö): Uppdraget innehåll och avgränsningar, sid 10-12

Rayomand Press (Stockholm): Diagnoser som bör, resp. kan rem till en NHV enhet, sid 13

Sara Nordström (Göteborg): NHV remissen, sid 14

Olof Danielsson (Linköping): NHV hemsidan, geografisk uppdelning, sid 15-16

Efterföljande debatt med deltagare + möjlig konsensus: sid 17

Andreas Arvidsson redovisade för uppdragets innehåll /avgränsningar (enligt SOS) för patienter med känd viss neuromuskulär sjukdom, resp. för de med misstänkt viss neuromuskulär sjukdom under utredning:

- NVH vårduppdraget har tilldelats
 - Region Skåne
 - Region Östergötland
 - Region Stockholm
 - Region Västra Götaland
- Tilläggsuppdrag Barn- och ungdomsvård har tilldelats
 - Region Stockholm
 - Region Västra Götaland
- Tilläggsuppdrag riktade utredningar vid metabola /mitokondriella sjukdomar har tilldelats
 - Region Stockholm
 - Region Västra Götaland
- Metabola sjukdomar kommer framgent att omfattas av annat NHV men f n omfattas mitokondriella och metabola sjukdomar med neuromuskulär manifestation av neuromuskulärt NHV och det framtida gränssnittet mellan de två uppdragen är i nuläget oklart
- Amyloidossjukdomar kommer att omfattas av annat NHV
- Startdatum för NHV: April 2023

- **Vid misstänkt neuromuskulär sjukdom:**

1. Muskelbiopsidiagnostik (patologiutredning) och tolkning av helgenom/helexom sekvensering i samband med utredning av misstänkt neuromuskulär sjukdom.
2. Bedömning och eventuell fortsatt diagnostisk utredning, vid misstänkt neuromuskulär sjukdom där diagnos inte kunnat fastställas.

- **Vid viss neuromuskulär sjukdom:**

1. Bedömning och upprättande av uppföljningsplan efter behov vid viss neuromuskulär sjukdom.
2. Rekommendation om och uppföljning av sjukdomsmodifierande behandling (såsom genetisk och stamcellsbehandling och enzymsubstitution) när sådan är aktuell vid viss neuromuskulär sjukdom.

Förtydliganden till definitionen:

- Med **neuromuskulär sjukdom** avses sjukdomar med primär sjukdomsprocess i någon del av den motoriska enheten: i framhornscellerna, i perifer nervtråd, i ändplattan eller i själva muskeln. ALS är dock undantaget definitionen
- Med **viss neuromuskulär sjukdom** avses exempelvis men inte uteslutande personer med:
 - ärftliga motorneuronsjukdomar såsom spinal muskelatrofi
 - ovanliga och/eller komplexa fall av polyneuropatier; ärftliga former samt immunologiskt medierade former som är behandlingsrefraktära
 - primära icke-inflammatoriska muskelsjukdomar
 - neuromuskulära transmissionsrubbningar; ärftliga former, immunologiskt medierade former som är behandlingsrefraktära samt myastenia gravis hos barn
 - metabola/mitokondriella muskelsjukdomar samt jonkanalssjukdomar med neuromuskulär manifestation
 - ataxisjukdomar med neuromuskulära manifestationer såsom Friedreich ataxi.

Uppdrag för att bedriva NHV vård innefattar enligt SOS även följande:


1. **Patient med misstänkt neromuskulär sjukdom där diagnos inte kunnat ställas.**
 - Minimumutredning med neurologbedömning, neurofysiologisk utredning och basal labutredning. Remiss kan besvaras med rådkring kompletterande utredning
 - Om helgenom/exomsekvensering eller muskelbiopsi bedöms nödvändig för utredning.
 - Remisser och material till klinisk genetik eller klinisk patologi direkt för WGS/WES eller muskelbiopsi avråds som grundregel och skickas enbart efter samråd med NHV.
2. **Patient med viss neuromuskulär sjukdom för individuell vårdplan**
 - Ofta multiprofessionell teambedömning med ev kompletterande bedömning av andra specialiteter (kardiologi, ortopedi, andningsmedicin mm) för helhetsplan.
 - För pat utan funktionsnedsättning kan läkarbedömning eller reducerad teambedömning med ev interaktion med andra specialiteter räcka, t ex uppföljning och medicinsk behandling av mitokondriell sjukdom utan funktionsnedsättning (läkare +dietist), uppföljning och symtomatisk behandling vid icke-dystrofisk myotoni, eller behandling av behandlingrefraktär inflammatorisk neuropati.
3. **Patient med viss neuromuskulär sjukdom för avancerad behandling**
 - Enbart genetisk terapi, enzymterapi, HSCT i nuläget
4. **Om diagnos viss neuromuskulär sjukdom ställs enl (1) kan individuell vårdplan el bedömning avseende behandling göras utan ny remiss.**

I särskilda villkor specificeras dessutom

- NHVe ska gemensamt ansvara för en konsult för rådgivning angående akut sjuka patienter (kontorstid).
- Det ska finnas möjlighet till patienthotell, även för föräldrar/anhöriga.
- NHVe ska verka för att patienter registreras i nationellt register.
- NHVe förväntas ta fram multiprofessionell behandlings- och rehabiliteringsplan (vårdplan) för och tillsammans med varje enskild patient.
- NHVe ska gemensamt utarbeta enkät för patienter och remittenter.
- NHVe ska bidra till att forskning inom det aktuella sjukdomsområdet bedrivs.
- NHVe ska verka för att etablera ett internationellt samarbete inom tillståndsområdet.
- NHVe ska ansvara för överrapportering till remitterande enheter samt följa upp patientrapporterade mått.

Rayomand Press redovisade NHV rådets konsensus för patienter med känd neuromuskulär sjukdom, om vilka diagnoser som bör- resp. kan remitteras till en NHV enhet:

 Socialstyrelsen Nationell högspecialiserad vård –		Bör	Kan	Avgränsning / kommentarer
NHV viss NM sjukdomar	Bör remitteras	Kan remitteras		
Motoneuronsjukdom				
SMA	X			
Kennedy	X			Om diagnos är klar, patienten ej har komplexa behov och registrering skett kan NHVe ev enbart svara på remissen
F-ALS		x		Vid oklarheter kring diagnostik pga komplex fenotyp.
Hereditär neuropati				
Komplexa fall, alternativt om uttalad funktionsnedsättning i behov av teambedömning.				
CMT , HNPP och Dejerna Sottas		x		
HSAN /CANVAS		x		
dHMN		x		
Inflammatorisk neuropati				
CIDP		x		Terapirefraktär
CIDP inför HSCT	X			Själva HSCT får vid behov utföras inom egen region.
MMN		x		Terapirefraktär
PDN		x		Terapirefraktär
Autoimmun nodopati		x		
Komplex inflam neuropati		x		
Neuromuskulära transmissionsrubbingar				
Myastenia Gravis- vuxna		x		Terapirefraktär
LEMS		x		Terapirefraktär
Kongenital Myasteni	X			

 Socialstyrelsen Nationell högspecialiserad vård –		Bör	Kan	Avgränsning / kommentarer
NHV viss NM sjukdomar	Bör remitteras	Kan remitteras		
Icke-inflammatoriska Myopatier				
Om diagnos är klar, patienten ej har komplexa behov och registrering skett kan NHVe ev enbart svara på remissen				
Dystrofinopatier	X			
Dystrofia myotonica 1	X			
Dystrofia myotonica 2	X			
FSHD	X			
LGMD	X			
Emery Dreyfus	X			
Distala myopatier, såsom Welander MD	X			Sannolikt främst remissvar vid Welander, utan att patienten kallas till NHVe
Kongenital myopati	X			
Övriga ärftliga myopatier	X			
Myotonier- Jonkanal				
Om diagnos är klar, patienten ej har komplexa behov och registrering skett kan NHVe ev enbart svara på remissen				
Icke-dystrofisk myotoni	X			
Periodiska paralyser	X			
Isaac syndrom (Neuromyotoni)	X			
Metabola / Mitokondriella sjd				
NHV tillstånd för Metabola /Mitokondriella sjd hos vuxna beviljats till Gbg, Skåne och Sthlm from Juli 2024				
POMPE	X			
Annan metabol myopati med neuromuskulär manifestation	X			
Mitokondriell syndrom med neuromuskulär / neurologisk manifestation såsom LHON, PEO...	X			
Ataxier				
Friedreich Ataxi	X			Pga kardiomyopatikomponent

Viktigt att poängtera att en remiss till NHV enhet inte betyder per automatik att patienter kommer att kallas till ett fysiskt besök. Patienter med en tex en genetisk klarlagd diagnos vars medicinska och omvårdnadsmässiga är redan tillgoosedda inom hemregionen kommer inte per automatik att kallas till ett besök på NHV enheter.

För de patienter som kallas till ett besök, kommer den fortsatta uppföljningen resp. själva terapin föreslås ske inom hemregionen, med stöd av ett uppföljningsplan från en NHV enhet.

Sara Nordström redovisade för NHV remissmallen som kommer att behöva användas för att remittera patienter till en NHV enhet.

Remissen kommer att vara tillgänglig via NHV sidor på respektive 4 NHV enheter, samt inom kort även på SNEMAs hemsida.

NHV remissen bör skrivas av en neurolog. Inga egenvårtsremisser tas emot. Vårdgaranti gäller ej för en NHV remiss.

Nationell högspecialiserad vårdremiss vid vissa neuromuskulära sjukdomar	
Patientens för- och efternamn	Patientens personnummer, 12 siffror
Vad gäller remissen? Rekommenderas att en (!) ruta kryssas i <input type="checkbox"/> Bedömning och eventuell fortsatt diagnostisk utredning, vid misstänkt neuromuskulär sjukdom där diagnos inte kunnat fastställas. <input type="checkbox"/> Bedömning och upprättande av uppföljningsplan efter behov vid viss neuromuskulär sjukdom. <input type="checkbox"/> Rekommendation om och uppföljning av sjukdomsmodifierande behandling (såsom genetisk och stamcellsbehandling och enzymsubstitution) när sådan är aktuell vid viss neuromuskulär.	
Känd diagnos? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja, specificera	
Har patienten fått en tidigare bedömning vid nationell högspecialiserad vårdenhet? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja, vilket år? Vilken enhet? <input type="checkbox"/> Region Stockholm <input type="checkbox"/> Region Skåne <input type="checkbox"/> Region Östergötland <input type="checkbox"/> Västra Götalandsregionen <i>Om annan enhet än nuvarande ska utlåtandet bifogas remissen.</i>	
Till remissen bifogas en ordinarie remiss där bl a följande ska ingå 1. Anamnes inkl symtomdebut och neonatala uppgifter i förekommande fall. 2. Frågeställning till nationell högspecialiserad vårdenhet. 3. Övriga sjukdomar. 4. Hereditet. 5. Aktuell läkemedelslista. <i>Kan bifogas separat.</i> 6. Levnadsomständigheter så som boende, arbete, sjukskrivning, sjuk- eller aktivitetsersättning Personlig assistans? Följs på habilitering/rehabiliteringsenhet, <i>specificera enhet och stad?</i>	
Utredningar <i>Originalsvar på genomförda utredningar ska bifogas remissen</i> Genetisk utredning genomförd? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Genetisk vägledning genomförd? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Neurofysiologisk utredning genomförd? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Muskelbiopsi genomförd? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Andra relevanta undersökningar, ex radiologi? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Kompletta labblista bifogas? <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja EKG utförd? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Ekokardiografi/24 h EKG utförd? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Spirometri utförd <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Andningshjälpmedel? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Neuropsykologisk utredning genomförd <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	
Är patienten registrerad i Svenska neureregistret? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Vet inte <i>Om patienten inte är registrerad, rekommenderas att tillremitterande ombesörjer en grundregistrering i aktuellt register.</i>	
Samtycker patienten till sammanhållen journalföring? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Information om sammanhållen journal. <i>Sammanhållen journalföring innebär att den du söker vård hos kan få tillgång till uppgifter i journaler du har hos andra vårdgivare. Om behov uppstår är det endast vårdpersonal som har en patientrelation med dig som får ta del av uppgifterna i dina journaler. Du har rätt att stå utanför sammanhållen journalföring och rätt att spärra dina uppgifter. På webbplatsen 1177.se kan du läsa mer om regler och rättigheter kring sammanhållen journalföring.</i>	
Samtycker patienten till att vi får läsa i en spärrad journal? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja <i>Vi vill kunna ge en så god vård som möjligt till våra patienter och kan då behöva ta in ytterligare underlag till vår helhetsbedömning. Det betyder att du som patient i så fall behöver häva sin spärr i journalen.</i>	
Samtycker patienten till att vi får läsa läkemedelsförteckningen? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	
Samtycker patienten till att vi får läsa i den nationella gemensamma journalen? <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	
<input type="checkbox"/> Jag som remittent är införstådd med att patienten remitteras inom uppdraget NHV vissa neuromuskulära sjukdomar, vilket innebär att jag har kvar behandlingsansvaret och eventuell sjukskrivning/intygsskrivning. Efter bedömning på NHV-enheten kommer patienten att ha sin fortsatt uppföljning på hemortssjukhuset.	
<input type="checkbox"/> Specialistvårdsremiss bifogas som bilaga till denna remiss.	
Remittent	
Namn/förtydligande.....	Signatur.....
Datum.....	Enhet.....

Olof Danielsson, visade utkast till NHVs hemsida, vilket kommer att vara gemensam på de 4 NHV enheterna.

Hemsidan beskriver uppdraget och innehåller länkar till respektive NHV enhets hemsida på egna sjukhuset där lokala kontaktinformationer finns. Info finns också om akuta NHV konsultlinjer på respektive enhet.

Därutöver innehåller hemsidan följande info om villkor för NHV remisser/konsultfunktion och FoUU:

Mer specifika avgränsningar gjorda i samråd mellan NHV-enheterna, kan föreligga. Respektive NHV-enhet kan tillfrågas vid tveksamheter.

Remittering sker via denna remissmall: (länk)

En vårdsammanfattning/vanlig remiss ska bifogas remissmallen, samt kopior på utförda undersökningar, prover och läkemedelslista. Specialistvårdsremiss bör medskickas.

Remiss till NHV-enhet bör utfärdas av neurolog. Patient som bor i region med NHV-enhet remitteras i första hand till detta. Om NHV-enhet saknas i regionen kan remittenten välja fritt, men vi rekommenderar remittenter att etablera kontakt med en av enheterna för fördjupat samarbete och stöd i kompetensutveckling. PAL-skapat kvarstannar hos remittenten, liksom ansvar för fortsatt uppföljning av patienten efter avslutad utredning på NHV.

4] Akut konsultation

NHV-enheterna erbjuder telefonkonsultation vid akuta frågeställningar avseende diagnosgrupper som omfattas av NHV-uppdraget och som inte kan handläggas med stöd av regionsjukhusneurolog. [Centerspecifikt tillägg om lokal tillgänglighet och kontaktvägar]

Vid behov av akut neuroanestesiologisk konsultation för en patient som ingår i NHV uppdraget, hänvisas i första hand till nedanstående länkar, och i andra hand till kontaktinformation till de olika NHV enheterna i [2].

Riktlinjer vid anestesi vid neuromuskulär sjukdom- på Svenska Neuromuskulära arbetsgruppens (SNEMA) hemsida: (länk)

5] Forskning & utbildning

NHV-enheterna enskilt och tillsammans strävar efter att stärka forskningen inom det Neuromuskulära området och gärna fungera som nav i olika nationella och internationella samarbeten. Ta gärna kontakt om ni vill diskutera olika projekt.

NHV-enheterna strävar efter att verka för en ökad nationell kompetens inom det neuromuskulära området. Företrädare för NHV-enheterna medverkar i de årliga nationella möten som arrangeras av SNEMA och Nätverket för neuromuskulära sjukdomar. Se även respektive NHV:s hemsida för möjlighet till randningar, överregionala möten och utbildningar.

6] Information om NHV och uppdraget

Om nationell högspecialiserad vård: länk

Beslut om nationell högspecialiserad vård: länk

Årlig uppföljning av nationell högspecialiserad vård: länk

Vårdprogram inom det neuromuskulära området

- Vi påbörjar arbete med att sammanställa gemensamma vårdprogram för några relativt vanliga sjukdomsgrupper, första hand: Duchenne, Spinal muskelatrofi, Dystrofia myotonika och Limb-Girdle, och inbjuder intresserade att delta.
- Vi försöker samordna detta med NHV-barn och nätverket för Neuromuskulära sjukdomar.
- Med remissvar bifogas en kortfattad *uppföljningsplan* inriktad för den enskilda patientens behov, sedan kan hänvisning ske till vårdprogram eller guidelines.

Varje region i landet får välja fritt vilken /vilka NHV enheter man vill remittera sina patienter till. NHV enheterna önskar däremot etablera kontakt med de regioner som remitterar flest patienter till de för att etablera utbildning och handledningsvägar gentemot remittenter.

Ovan presentation och förslag till NHV upplägg följdes av en **livlig debatt** mellan deltagarna i årsmötet och presentatörerna. **Riskerna med att utarma enheter** med välfungerande genetisk och neuropatologisk diagnostik diskuterades. NHV rådet påminde att NHV uppdraget kommer från SOS och inte ursprungligen från NHV enheterna själva.

NHV enheterna föredrar att patienter med misstänkt viss neuromuskulär sjukdom i behov av ev helgenomsekvensering (WGS) och/eller muskelbiopsi remitteras till NHV enheter för en fenotypbestämning först. **NHV enheten utför därefter WGS och/eller muskelbiopsi efter behov på själva NHV enheten.** Detta i enighet med SOS uppdrag.

Svårigheter med gränsdragning om vilka muskelbiopsier som ska skickas till NHV enheter vs. de som får analyseras inom hemregionen diskuterades, bl.a. när det gäller biopsier där differentialdiagnosen står mellan en inflammatorisk och icke-inflammatorisk myopati. Risken finns då att för många patienter remitteras till NHV enheter för muskelbiopsi.

Konsensus verkar ha varit på slutet av mötet att:

För patienter med misstanke om viss neuromuskulär sjukdom:

Ansvarig neurolog gör en individuell bedömning av tidpunkt för remittering av patienten till en NHV enhet. NHV enheten kan komma att enbart besvara remissen med råd om komplettering, alternativt att instämma i PALs misstanke om diagnos, utan att behöva kalla patienten till ett fysiskt besök på NHV enheten.

För patienter med känd viss neuromuskulär sjukdom:

-Remiss bör skrivas till en NHV enhet i samråd med patienten för diagnoser som finns med i "bör" listan och ev för patienter som finns med i "kan" listan (se ovan).

-Patienter som inte önskar kunna bli kallade till ett fysiskt besök på en NHV enhet, får ingen remiss. Patienter med viss neuromuskulär sjukdom som kräver att få en NHV remiss trots att PAL inte anser behov finnas, kan inte nekas en remiss enligt SOS.

-Om diagnosen är klar, alla kringliggande behov (tex kardiolog, andningsbedömning...) är tillgodosedda, patienter med komplexa behov är redan bedömda av ett multiprofessionellt HP team samt patienten är registrerade i Svenska Neuroreg [dvs NMiS, IPN, MG och MND registren], kommer NHV enheten sannolikt att enbart skriva ett remissvar till remittent, utan att kalla patienten till ett fysiskt besök. NHV enheten kan vb bistå med att registrera patienter i Svenska NeuroReg.

-NHV enheter föreslår uppföljningsplan och metoder för utvärdering av ev. terapi, men i de alla flesta fall kommer ovan uppföljning att fortsätta att ske inom hemregionerna.