

**SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE
ZIEKTEN**

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN**

**‘STATE OF THE ART’ BEHANDELING VAN
NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN**

**Vrijdag 11 januari 2019
Amsterdam**

Onder redactie van:

C. Verhamme (voorzitter)
U.A. Badrising
M. Bakkers
N.A.M.E. van der Beek
M.A. van Es
J.G. Hoeijmakers
N. C. Notermans
C.G.J. Saris
N.B.M. Voet

Boerhaave Nascholing voor Postacademisch Onderwijs in de
Geneeskunde
Leids Universitair Medisch Centrum
(www.boerhaavenascholing.nl)

ISBN/EAN: 978-90-6767-775-2

Alle rechten zijn voorbehouden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (Boerhaave Nascholing).

Niets uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere wijze ook zonder voorafgaande toestemming. De toestemming moet worden aangevraagd bij Boerhaave Nascholing, Postbus 9600, 2300 RC LEIDEN

INHOUDSOPGAVE

	Pag.
Programma	VII
Spierziekten Centrum Nederland	1
Genetica: fundament voor behandeling <i>J. Veldink en S. van der Maarel</i>	3
Spinale spieratrofie (SMA): onderweg naar morgen <i>E. Kruitwagen en L. van der Pol</i>	17
Inflammatoire myopathieën: van auto-antilichamen tot behandeling <i>A. van der Kooi en C. Saris</i>	22
Ziekte van Carcot-Marie-Tooth: handvaardig en standvastig <i>W. Janssen en J. Louwerens</i>	31
Pijn bij polyneuropathie: meer dan een pilletje <i>B. de Greef en J. Verbunt</i>	47
Sprekers, voorzitters en commissieleden	54

PROGRAMMA

Vrijdag 11 januari 2019

- 08.45 Ontvangst en registratie
Voorzitter: Camiel Verhamme
- 09.30 **Opening**
Camiel Verhamme
- 09.35 **Genetica: fundament voor behandeling**
Jan Veldink, Silvère van der Maarel
- 10.10 **Spinale spieratrofie (SMA):
onderweg naar morgen**
Esther Kruitwagen, Ludo van der Pol
- 10.45 **Koffiepauze**
- 11.15 **Inflammatoire myopathieën:
van auto-antilichamen tot behandeling**
Anneke van der Kooi, Christiaan Saris
- 11.50 **Neuromusculair nieuws**
Joost Raaphorst, Nadine van der Beek
- 12.30 **Lunch**
Voorzitter: Nicole Voet
- 13.30 **Uitreiking Prinses Beatrix Spierfonds Jaarprijs
Neuromusculaire ziekten 2018 en voordracht
prijswinnaar**
- 14.10 **Ziekte van Charcot-Marie-Tooth: handvaardig en
standvastig**
Wim Janssen, Jan Willem Louwerens
- 14.45 **Theepauze**

- 15.10 **Pijn bij polyneuropathie:
meer dan een pilletje**
Bianca de Greef, Jeanine Verbunt
- 15.45 **Neuromusculaire quiz**
Mayienne Bakkers, Jan Kuks
- 16.35 **Sluiting**
Nicole Voet
- 16.45 **Informele bijeenkomst**

Alle tijden zijn inclusief discussie

SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND

Het Symposium Neuromusculaire Ziekten wordt georganiseerd door Spierziekten Centrum Nederland. Dit centrum is een samenwerkingsverband van artsen en onderzoekers uit alle universitaire medische centra die gespecialiseerd zijn in neuromusculaire aandoeningen.

Goede zorg voor de patiënt staat centraal

Het centrum werkt intensief aan de verbetering van diagnostiek, zorg en behandeling van mensen met spierziekten. Activiteiten van het centrum zijn het organiseren van symposia, informatie verstrekking via de website, het stimuleren van jong talent, het opzetten en afstemmen van richtlijnen rondom diagnostiek, zorg en behandeling, en het centraliseren van patiëntregistratie.

Wetenschappelijk onderzoek van internationale topniveau

Voor het bieden van vernieuwende en hoogwaardige zorg aan patiënten is alleen toegang tot nieuwe kennis voor ons niet voldoende. Bijdragen aan wetenschappelijk toponderzoek is daarom een belangrijke speerpunt van Spierziekten Centrum Nederland. Zo willen we neuromusculaire onderzoek in Nederland –ook binnen het centrum- meer zichtbaar maken. Daarnaast sturen we op meer coördinatie en betere samenwerking en zorgen we dat het subsidielandschap en kansen voor neuromusculaire onderzoekers/artsen beter in kaart wordt gebracht.

Door en voor het hele veld

Het neuromusculaire veld is zeer breed en complex. Het Spierziekten Centrum Nederland streeft daarom niet alleen in haar bestuur naar een goede vertegenwoordiging door alle centra, maar ook naar een goede weerspiegeling van alle disciplines.

Symposium Neuromusculaire ziekten

Goede kennisoverdracht en onderwijs op het gebied van spierziekten is essentieel en maakt onderdeel uit van onze missie. Het Spierziekten Centrum Nederland is dan ook trots om met zijn symposiumcommissie deze jaarlijkse nascholing te organiseren voor medische specialisten en artsen in opleiding op het gebied van spierziekten voor meerdere disciplines. Uiteraard doen we dit ook dit jaar niet zonder de ondersteuning en goede zorg van Boerhaave Nascholing en samenwerking met Prinses Beatrix Spierfonds.

GENETICA: FUNDAMENT VOOR BEHANDELING

J. Veldink en S. van der Maarel

Het fundament: genetica en centrale dogma van de moleculaire biologie

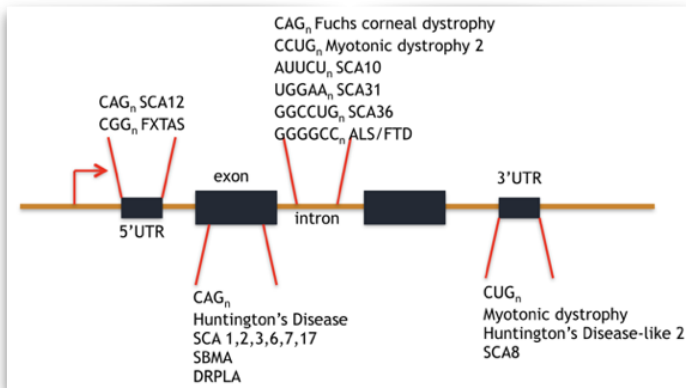
Met het gereedkomen van de humane genoom in 2003, is het mogelijk geworden om bij elk individueel DNA profiel plekken aan te wijzen die afwijken van dit referentie genoom. Deze “afwijkingen” definiëren alle typen genetische variatie in de humane populatie. Het humane genoom bevat 3×10^9 bouwstenen (baseparen) en gemiddeld verschilt elk persoon ongeveer 0.1% van het referentiegenoom mbt enkele baseparen, zonder dat direct ziekmakende consequenties heeft: dat zijn dus 3 miljoen bouwstenen!

Genetische variatie heeft veel verschillende vormen en komt voor in veel verschillende frequenties. Beide aspecten zijn cruciaal voor het begrijpen van de rol van genetische variatie bij het ontstaan van ziekte.

De meest bekende, en best bestudeerde vorm van genetische variatie, is de “single nucleotide variations”. Variaties in één enkel basepaar dus. Als deze meer dan 1-5% voorkomen in een populatie, dan noemen we die “single nucleotide polymorphisms” (SNPs), en indien zeldzamer dan 1%, “single nucleotide variations” (SNVs) of indien deze ziekmakend zijn “pathogenic variants” of mutaties. Indien SNVs ziekmakend zijn, hebben deze over het algemeen een groot effect op het organisme. In de geneeskunde vinden we deze typen variaties dan ook vooral bij de zogenaamde klassieke erfelijke (“Mendeliaanse”) aandoeningen. Deze mutaties hebben over het algemeen een hoge, zo niet volledige penetrantie. Penetrantie is de kans dat iemand ziek wordt die drager is van een dergelijke variant.

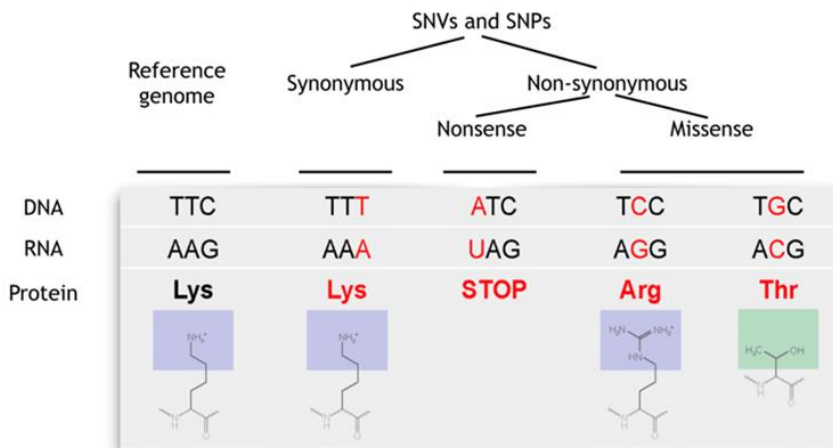
Sinds 2006 zijn SNPs systematisch onderzocht in relatie tot ziekte, en is gebleken dat deze vooral een rol spelen bij veel voorkomende aandoeningen en zogenaamde “complexe” ziekten, zoals hypertensie, multiple sclerose, ziekte van Alzheimer en schizofrenie. In deze complexe, of multifactoriële aandoeningen, dragen deze genetische varianten, tezamen met andere factoren zoals leefstijl en omgeving, bij aan het risico om ziek te worden. Daarnaast kunnen er Mendeliaanse vormen van deze aandoeningen bestaan, maar dat zijn dan meestal zeer zeldzame vormen van die ziekten. Bij Mendeliaanse aandoeningen spelen de genetische variaties een belangrijke, zo niet de belangrijkste, rol in het risico om ziek te worden.

De nadruk in deze nascholing zal liggen op de mutaties met grote effecten, aangezien daar de meeste vooruitgangen zijn geboekt de laatste jaren als het gaat over gen- of mutatie-gebaseerde behandelingen.



Figuur 2. Belangrijkste voorbeelden van repeats die kunnen leiden tot neurologische/ neuromusculaire ziekten.

Het centrale dogma van de moleculaire biologie stelt dat informatie vanuit DNA gaat naar RNA, en vervolgens naar eiwitten (en niet andersom). Bij de vorming van eiwitten, wordt allereerst een “pre-mRNA” molecuul gemaakt waar exonen en intronen in zitten, maar waarna door “splicing” de intronen worden verwijderd, en er alleen een reeks exonen overblijft met “reading frames” of “leesramen” van 3 nucleotiden die coderen voor specifieke aminozuren, en daarmee voor eiwitten. Splicing is een actief proces waar vele eiwitten en andere moleculen bij betrokken zijn. Variatie in leesramen van het DNA, zal dus kunnen leiden tot variatie in RNA en daarmee in eiwitten. De gevolgen van deze genetische variatie kunnen ofwel leiden tot “loss-of-function” of een “toxic-gain-of-function” (of eventueel een combinatie, maar dat is uitzonderlijk). Figuur 3 laat dit zien voor SNPs en SNVs:



Figuur 3. Verband tussen genetische variatie in het DNA (single bases) en het effect op RNA en eiwitten. Lys = lysine, Arg = arginine, Thr = threonine.

Een nonsense mutatie leidt over het algemeen tot het vroegtijdig stoppen van het uitlezen van het eiwit waardoor er of helemaal geen of een sterk verkorte versie van het eiwit wordt gemaakt, dat niet of nauwelijks functioneel is. Dit leidt dan ook tot “loss-of-function”. Zeker als de mutatie autosomaal recessief voorkomt, zal het tot een totale afwezigheid van het eiwit leiden. Maar ook in heterozygote staat, kan het leiden tot een reductie van het eiwitniveau. Een missense mutatie kan leiden tot een nieuwe/ andere versie van het originele eiwit omdat het leidt tot andere aminozuren. Die versie van het eiwit kan nieuwe, giftige eigenschappen krijgen, die tot ziekte leiden (“gain-of-function”). Vaak is een heterozygote mutatie dan al voldoende om tot ziekte te leiden. Een synonieme mutatie leidt in principe niet tot een functieverandering van het eiwit, en wordt dan ook als “neutraal” beschouwd.

Indien een structurele variatie ook het leesraam beïnvloedt, bijvoorbeeld door één extra base ergens tussen, of één base ertussen uit, dan kan het leesraam veranderen en is er sprake van een zogenaamde “frameshift” mutatie (“indels”). Ook dat kan tot het vroegtijdig stoppen van het uitlezen leiden of tot het ontstaan van een andere, mogelijk giftige versie van het eiwit. Als een deletie zo groot is, kan uiteraard een geheel gen zijn verdwenen.

Het unieke van “repeat-expansies” is dat het nog andere relevante consequenties kan hebben t.o.v. SVs, SNPs en SNVs (zie ook figuur 2): indien repeat expansies in exonen zitten, kan het leiden tot een reeks van herhaaldelijk voorkomende aminozuren in het eiwit (glutamine bijvoorbeeld bij CAG repeats), hetgeen de functie van het eiwit volledig kan veranderen, blokkeren of neerslaan (eiwit aggregaten). Maar ook als het in intronen zit, kan het leiden tot de vorming van lange (pre)mRNA-moleculen met de repeated elementen daarin, wat kan leiden tot het neerslaan van deze RNA-moleculen (zogenaamde “RNA” foci), met vaak het meenemen van andere belangrijke RNA moleculen en eiwitten. Dit kan dus tot een combinatie van toxic-gain-of-function leiden door de foci, maar ook tegelijkertijd tot een loss-of-function omdat andere eiwitten meegenomen worden in het neerslaan en hun normale functie niet kunnen uitvoeren. Tot slot kan er “RAN” translatie ontstaan, hetgeen een directe translatie is van de repeat in aminozuren. Een voorbeeld hiervoor is de C9orf72 repeat expansie bij ALS en FTD: de hexanucleotide (6 baseparen) repeat bestaat uit minstens 2 reading frames (afhankelijk in welke richting en vanaf welke base afgelezen wordt), zodat er zogenaamde “dipeptides” worden gevormd, die ook neerslaan in cellen, met mogelijk toxische werking.

Tabel 1 geeft een overzicht van de neuromusculaire aandoeningen, het bijbehorende gen defect en het veronderstelde mechanisme, waarbij het meeste vooruitgang is geboekt m.b.t. diverse vormen van gen gebaseerde therapie.

Tabel 1

Ziekte	Aard genetische afwijking	Verondersteld mechanisme
Dystrofische myotonie type I	Repeat expansie (CTG repeat in DMPK gen)	Toxic gain of function (RNA foci)
SMA	Deletie SMN1 gen	Loss of function (tekort aan smn eiwit)
ALS	Puntmutatie SOD1 gen	Toxic gain of function
FTD + ALS	Repeat expansie (GGGGCC repeat in C9orf72 gen)	Toxic gain of function (RNA foci, dipeptide repeats)
Duchenne	Deleties/duplicaties en puntmutaties in Dystrophine gen	Loss of function (tekort aan dystrophine eiwit)
Giant axonal neuropathy	Frameshift, missense en nonsense mutaties in GAN gen	Loss of function
FSHD	Contractie repeat met epigenetische derepressie DUX4	Toxic gain of function

Welke behandelingen zijn mogelijk?

Bovenstaande basiskennis maakt het een stuk eenvoudiger om de rationale van de diverse behandelstrategieën te begrijpen die hun basis hebben in de genetica. Bij een “loss-of-function” zal in het algemeen gestreefd worden naar vervanging van het ontbrekende eiwitproduct (voorbeeld: ziekte van Pompe), het herstellen van de functie van het disfunctionerende eiwitproduct (voorbeeld: cystische fibrose), dan wel het proberen te herstellen van het tot expressie komen van het RNA en bijbehorende eiwitproduct (voorbeeld: SMA).

Bij een “toxic-gain-of-function” zal gestreefd worden naar het remmen of blokkeren van het tot expressie komen van het RNA en/of bijbehorende eiwitproduct (voorbeeld: ALS, FTD, Huntington). Ook behoort het tot de mogelijkheden om een meer “downstream” product in een toxisch proces

proberen te remmen i.p.v. het gen defect zelf (bijvoorbeeld arimocloamol bij SOD1 mutaties bij ALS om aggregaten van het eiwit te voorkomen).

In deze nascholing zal ingegaan worden op de meest “directe” vormen van gen-gebaseerde therapie, dus het proberen te herstellen van het tot expressie komen van het RNA en bijbehorende eiwitproduct of het remmen of blokkeren van het tot expressie komen van het RNA en/of bijbehorende eiwitproduct.

Globaal zijn er twee grote benaderingen om bovenstaande doelen te bereiken: therapie via korte, synthetische nucleotide moleculen (oligonucleotiden), of het daadwerkelijk modifieren van het genetisch materiaal, of de regulatie daarvan (het aflezen van het gen). Beide kunnen zowel ingezet worden om “loss-of-function” te herstellen als om “toxic-gain-of-function” te mitigeren. Beide benaderingen hebben voor- en nadelen.

Oligonucleotiden

Oligonucleotiden werken globaal via 4 mogelijke mechanismen:

1. Het afbreken van specifiek RNA via het activeren van endogeen RNase-H
2. Idem als no. 1 maar dan allel specifiek, bijvoorbeeld als een heterozygote mutatie tot een toxic gain of function leidt, maar het wild-type allel expressie intact moet blijven
3. Het verhinderen van RNA translatie door te binden met het RNA maar binding door het ribosoom voor translatie te blokkeren
4. Het beïnvloeden van splicing: door bij splice sites te binden (op de grens van exonen-intronen) het includeren van exonen of het overslaan van exonen te bereiken om daarmee de mutatie te omzeilen om tot een vrijwel compleet (“full-length”) eiwit te verkrijgen met nagenoeg de normale functie.

Uit 1-4 blijkt dat oligonucleotiden zowel ingezet kunnen worden bij loss-of-function scenario's (4), als bij toxic-gain-of-function scenario's (1-3).

Voorbeelden van preklinische en klinische toepassing hierbij zijn bij SMA en de ziekte van Duchenne (bij beide splicing beïnvloeden om zo een “full length” eiwit proberen te verkrijgen), en DM1 en ALS + FTD (het al dan niet allel-specifiek onderdrukken van toxische RNA expressie (1 en 2).

Zonder modificatie zouden oligonucleotiden direct door nuclease enzymen in de cel worden afgebroken. Om die reden moeten deze chemisch gemodificeerd worden. Nadeel daarvan is weer dat het passeren van de bloed-hersen of bloed-ruggenmerg barrière min of meer onmogelijk wordt. Om die reden worden deze moleculen over het algemeen intrathecally, intraventriculair of zelfs intraparenchymateus toegediend bij neurologische aandoeningen. Ook is het effect niet blijvend en is herhaaldelijke toediening noodzakelijk. Off-target effecten

zijn over het algemeen beperkt omdat de basepaarvolgorde van de oligonucleotide voor de specifieke binding aan het DNA van interesse zorgt. Desalniettemin is er altijd het risico dat er nevenwerkingen ontstaan vanuit organen die niet primair het doelwit waren van de behandeling. Tot slot betreft het zeer dure behandelingen (paar euro ton per jaar per patiënt).

Gen-therapie

Het daadwerkelijk aanbrengen van nieuw genetisch materiaal om een “loss-of-function” te compenseren dan wel een “toxic-gain-of-function” te mitigeren begint in 1989. De eerste stappen op het gebied van de toepassing van gen therapie zijn toen gezet in het veld van de haematologie/ immunologie met het modificeren van bloedcellen en weer terugplaatsen in de patiënt. Ondanks de initiële positieve hype rond deze benadering vond er in 1999 een fatale bijwerking plaats. Jesse Gelsinger, een 18-jarige jongen met ornithine transcarbamoylase deficiëntie, een metabole aandoening die leidt tot een ophoping van ammoniak, deed mee aan een adenovirus gebaseerde gen-therapie studie aan de Universiteit van Pennsylvania. Vier uur na toediening ontwikkelde hij hoge koorts, en de volgende dag bleek er leverfalen en diffuse intravasale stolling met multiorgaan falen en respiratory distress op te treden. Vier dagen na behandeling overleed hij. Achteraf bleek dit samen te hangen met de gebruikte vector, het adenovirus. De systemische toediening had een massale immunologische reactie opgewekt. Dit bleek vooral samen te hangen met het capsid (eiwit mantel) van het virus. Ook behandelingen van patiënten met SCID (severe combined immunodeficiency) is in 2002-2003 uitgelopen op het ontstaan van leukemie bij sommige patiënten, vermoedelijk deels samenhangend met de integratie van het DNA van het virus met het transgen in het menselijk genoom vlakbij een oncogen. Sindsdien zijn de vectoren voor gen-therapie doorontwikkeld, vooral via het aanpassen van het capsid en het gebruik van andere vectoren. Er bestaan nu 5 groepen virale vectoren, met elke hun voor- en nadelen (tijdens deze nascholing wordt niet ingegaan op nog erg experimentele vormen van non-viraal afleveren van transgenen):

Tabel 2.

Vector	Type materiaal	Capaciteit	Inflammatoir	Integreert in host DNA?	Nadelen	Voordelen
Retrovirus	RNA	8 kb	Nauwelijks	Ja	Alleen delende cellen; kans op oncogenese	Permanente gentransfer
Lentivirus	RNA	8 kb	Nauwelijks	Ja	oncogenese	Permanente gentransfer
HSV-1	dsDNA	40-150 kb	Zeer	Episomaal	inflammatoir	Grote capaciteit, specifiek voor neuronen
AAV	ssDNA	<5 kb	Nauwelijks	Voornamelijk episomaal	kleine capaciteit	Niet-inflammatoir; niet-pathogeen
Adenovirus	dsDNA	8-30 kb	Zeer	Episomaal	inflammatoir	Zeer efficiënt

ssDNA=single stranded DNA, dsDNA= double stranded DNA, kb = kilobase (1000 basen), episomaal = autonoom DNA molecuul.

AAV is een aantrekkelijke vector vanwege de veiligheid. Een groot nadeel is alleen de kleine capaciteit, het is bijvoorbeeld veel te klein om het dystrofine gen te dragen. Daarnaast zijn de episomale (niet integrerende) vectoren vaak niet permanent, om welke reden te verwachten is dat gentherapie niet eenmalig is met dergelijke vectoren. Voordeel is wel dat bij episomale vectoren er geen oncogenese te verwachten is.

Er zijn veel preklinische studies gedaan naar de mogelijke effecten van AAV- gen therapie bij diverse neurologische aandoeningen, inclusief FTD, ALS, SCA1, SCA3, SCA7, Ziekte van Parkinson, Friedreichs ataxie, neuropathische pijn (SCN9A en 10A) en giant axonal neuropathy. Doel is wederom of het vervangen van een loss-of-function d.m.v. “gene-replacement”, dan wel het aanbieden van een aanhoudende repressie bij een toxic-gain-of-function d.m.v. artificiële microRNAs en short hairpin RNAs voor “gene knockdown”.

Ook fase I/II studies zijn gaande voor SMA, DMD en ALS. Dit betreft dan de ziekte van Parkinson, NCL, giant axonal neuropathy, MLD en mucopolysaccharidosen.

Wat deze klinische trials laten zien is dat toediening niet per se intrathecaal, of intraparenchymateus hoeft, maar ook intraveneus kan, gezien het tropisme van de vector (zoals bij een aantal van de SMA AAV trials). Enige beperking hierbij is dat een deel van de bevolking antilichamen heeft tegen AAV, ivm vroegere, onopgemerkte blootstelling, hetgeen de effectiviteit beperkt. Andere aandachtspunten hierbij zijn de soms fijne balans tussen het effect van gen-therapie op gen-expressie maar ook het schadelijke effect van een te sterk effect. Voorbeelden zijn C9orf72 (te weinig expressie geeft haematologische/immunologische fenotypes in muizen) en MECP2 bij het syndroom van Rett (te hoge expressie geeft gedragsproblemen en insulsten).

Stand van zaken bij enkele specifieke neuromusculaire ziekten
SMA zal elders in deze nascholing uitgebreid aan de orde komen.

Ziekte van Duchenne

DMD (Duchenne's Muscular Dystrophy) en de mildere variant Becker's Muscular Dystrophy (BMD), worden veroorzaakt door verschillende mutaties in het grootste gen in ons lichaam dat codeert voor het dystrofine eiwit. Het is een X-gebonden recessieve aandoening, hetgeen betekent dat vrouwen in principe niet aangedaan zijn, maar jongens met één gemuteerd kopie van het DMD gen op hun X-chromosoom wel. Het betreft dus een "loss-of-function" scenario dat correctie behoeft. De meeste mutaties zijn grote deleties die één of meer dan één exonen betreffen (60-65% DMD, 85% BMD). De overige patiënten hebben punt mutaties, vooral nonsense en frame-shift mutaties (10-30%), duplicaties (5-15%) en intronische of UTR-mutaties (2%). Mutaties zijn overgeërfd van moeder (70%) of nieuw ontstaan (30%). Het verschil tussen DMD en BMD komt vooral doordat mutaties die veranderingen in het leesraam geven of een prematuur stop codon veroorzaken tot een niet-functionerend eiwit leiden (DMD) terwijl in-frame mutaties een milder effect hebben op het dystrofine eiwitgehalte en functie (BMD). Gezien bepaalde hotspots van mutaties in dystrofine, is te voorspellen dat bij ongeveer 13% van alle DMD patiënten het geforceerd overslaan (skippen) van exon 51 mogelijk therapeutisch zou kunnen werken. Dit is de reden dat de eerste oligonucleotide therapie ontwikkelingen zich op het skippen van exon 51 hebben gericht (eteplirsen).

De basale werking van deze oligonucleotiden is dat zij kunnen forceren dat exon 51 uit het RNA molecuul wordt gespliced. Dit zorgt ervoor dat het stopsignaal in het RNA verdwijnt en een nagenoeg "full length" eiwit wordt gemaakt, weliswaar niet identiek aan de wildtype versie aangezien de informatie vanuit exon 51 ontbreekt. Dit zou dan moeten leiden tot een milder DMD fenotype, alsof het BMD is.

Eteplirsen is getest in clinical trials en door de FDA in 2016 al versneld goedgekeurd na de observatie dat dystrofine in spierbiopten van DMD patiënten leek toe te nemen (zonder een aangetoond klinisch functioneel effect toen).

Momenteel lopen er nog open-label fase 3 studies in de Verenigde Staten. Goedkeuring door de EMA van dit middel is nog niet afgerond eind 2018. Er zijn ook nog lopende trials naar andere oligonucleotiden die andere exonen skippen.

Naast deze oligonucleotiden therapie, worden er nu 3 gen-ervangings trials gedaan met AAV-microdystrofine, aangezien het normale dystrofine gen veel te groot is voor de AAV vector. Het microdystrofine is een verkleinde versie van dystrofine met een selectie van exonen. Onderzoek met Duchenne muismodellen (mdx muizen) heeft aangetoond dat het in staat is om spierkwaliteit en functie te doen verbeteren. Desondanks is de verwachting dat dit slechts partieel een effect zal hebben. Er zijn bij een aantal van deze trials reeds wat problemen geweest t.a.v. ernstige bijwerkingen en productieverontreinigingen.

ALS

Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS) is een neurodegeneratieve aandoening waarbij bij tot 15% van patiënten een causale DNA mutatie aan te tonen is. “The big four” zijn: SOD1, TARDBP, FUS en C9orf72. Het betreft over het algemeen puntmutaties in SOD1 (1%), TARDBP (0.4%) en FUS (0.4%), maar ook een grote repeat expansie in C9orf72 (6%). Alle mutaties worden verondersteld tot een “toxic-gain-of-function” te leiden, over het algemeen in heterozygote staat. Voor SOD1 zijn reeds fase 1 studies afgerond die de veiligheid aantonen van intrathecale oligonucleotide gebaseerde therapieën, ook zijn er AAV gen-therapie gebaseerde trials bezig. Het doel van de oligonucleotiden is om de expressie van het mutante en toxische SOD1 te remmen, en het doel van de AAV gen-therapie is om microRNAs aan te bieden zodat er langdurige endogene en specifieke repressie van SOD1 zou kunnen plaats vinden. Meer details omtrent de effectiviteit van deze therapieën worden op zeer korte termijn verwacht.

Fase 1 studies gericht op de intrathecale toediening van oligonucleotiden voor C9orf72 bij ALS staan op het punt van beginnen op dit moment (in afwachting van toetsing CCMO).

FSHD

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een langzaam progressieve spieraandoening die in vrijwel alle patiënten wordt veroorzaakt door de foutieve aanwezigheid van het DUX4 eiwit in spieren. Genen worden gecontroleerd tot expressie gebracht, en het DUX4 gen wordt normaliter alleen in de hele vroege embryogenese en in de kiembaan tot expressie gebracht, terwijl het niet aanwezig hoort te zijn in de spier. De aanwezigheid van DUX4 in de spieren van FSHD-patiënten veroorzaakt de spieraafbraak.

Een groot aantal preklinische studies heeft aangetoond dat het onderdrukken van de aanwezigheid van DUX4 in spiercellen van FSHD-patiënten de spierschade

kan voorkomen of stabiliseren. Deze studies hebben verder laten zien dat DUX4 op meerdere manieren kan worden getarget. Veel aandacht gaat uit naar oligonucleotide therapie waarbij de oligonucleotiden zo zijn ontworpen dat het DUX4 mRNA wordt afgebroken, of naar AAV therapie waarbij het virus een zogenaamde microRNA bevat dat in staat is om het DUX4 mRNA af te breken. Daarnaast worden er ook medicijnen ontwikkeld die ervoor zorgen dat voorkomen wordt dat het DUX4 gen in de spieren van FSHD-patiënten wordt afgelezen. De eerste trials worden in 2019 of 2020 verwacht.

DM1

Myotone dystrofie type I (DM1) is een van de meest voorkomende erfelijke spierziekten. DM1 is een langzaam progressieve systeemziekte die zich kenmerkt door myotonie, dystrofie, vermoeidheid en orgaanklachten. DM1 wordt veroorzaakt een CTG repeat expansie in het niet-coderende deel van het DMPK-gen (dystrophia myotonica proteïne kinase-gen). Hoewel wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat deze expansie de expressie van het DMPK gen, en nabijgelegen genen kan beïnvloeden, is het vigerende pathogene model dat deze expansie leidt tot de vorming van pathogene RNA foci in de kern. In deze foci hopen zich ook andere essentiële eiwitten op en de consequenties daarvan leiden tot de DM1-kenmerkende klachten.

Veel preklinisch werk is daarom ook verricht op het voorkomen van de vorming van deze RNA foci, bijvoorbeeld door de ontwikkeling van oligonucleotiden die preferentieel ge-expandeerde CTG repeats herkennen (en voor de afbraak daarvan zorgen). Helaas waren de resultaten van een belangrijke Fase I/II trial in DM1 patiënten (IONIS-DMPKRx) van dien aard dat besloten werd dit molecuul niet verder te ontwikkelen.

CRISPR/cas9

Het CRISPR/cas9 systeem is sinds 2012 beschikbaar in het arsenaal van de moleculaire biologie. Het systeem is van nature aanwezig in bepaalde bacteriën als beschermingsmechanisme: indien een virus (bacteriofaag) een bacterie infecteert, zorgt dit systeem dat het genetisch materiaal van het virus wordt opgeknipt en wordt geïntegreerd in het eigen DNA. Bij een volgende infectie met hetzelfde virus kan dit systeem dan na activatie heel snel het genetisch materiaal van dit virus herkennen en vernietigen. Het is dus een systeem dat het mogelijk maakt om heel specifiek en gericht aanpassingen in het DNA aan te brengen.

De CRISPR/cas9 afgeleide techniek die we in het laboratorium gebruiken, werkt globaal met een ontworpen RNA-molecuul dat een specifieke plek in ons DNA herkent, waarna het DNA wordt opgeknipt (de manier waarop hangt af of een cel post-mitotisch is of niet; neuronen zijn bijvoorbeeld post-mitotisch), waarna een nieuw stuk DNA kan worden ingebracht of juist een stuk bestaand DNA kan worden verwijderd.

De (veelbelovende) ervaringen met dit systeem binnen de neuromusculaire ziekten zijn over het algemeen preklinisch: in muizen of cellen die gebaseerd zijn op de induced pluripotent stem cell (iPSc) technologie. Zo is het gelukt om bij mdx muizen die model staan voor DMD een exon weg te knippen in het dystrofine gen zodat ook “exon-skipping” wordt bereikt, net als met de oligonucleotide benadering. In iPScs van patiënten met SMA, is het gelukt om het cruciale basepaar verschil tussen het SMN2 gen t.o.v. het SMN1 gen, dat afwezig is bij SMA, te repareren zodat het SMN2 gen zich als SMN1 gen gaat gedragen. Weliswaar met een iets andere techniek dan CRISPR/cas9, maar wel gebaseerd op hetzelfde principe. De CRISPR/cas9 techniek is verder recent succesvol toegepast bij iPSc cellijnen van 4 patiënten met ALS/FTD die een grote repeat expansie in C9orf72 hadden, waarna de repeat expansie verwijderd bleek te zijn. Deze techniek is ook veelbelovend voor ziektes zoals DM1, Friedreich ataxie en bepaalde SCA's.

Nadelen van deze techniek zijn de soms nog onduidelijke “off-target” edits die kunnen worden aangebracht, het feit dat het editing systeem ook moet worden afgeleverd bij het doel met virale (zoals AAV) of non-virale vectoren, en dat het herstel van een eiwit als “vreemd” gezien kan worden door de host waardoor er immunologische reacties zouden kunnen optreden.

Ondanks deze nadelen, is dit een zeer veelbelovende techniek voor gen-gebaseerde behandelingen en zijn de eerste vroege trials inmiddels door de FDA toegestaan voor oogziekten en bloedziekten.

Conclusie

Deze nascholing heeft de volgende leerdoelen nagestreefd:

1. Een introductie in de humane genetica en hoe dit ten grondslag ligt aan een aantal belangrijke neuromusculaire aandoeningen
2. Hoe deze genetische afwijkingen de rationale vormen voor recente ontwikkelingen in gen-gebaseerde behandelingen op basis van oligonucleotiden, gen-therapie met (virale) vectoren, en gen-editing technieken zoals CRISPR/cas9.
3. De voor- en nadelen van alle technieken.
4. De stand van zaken van gen-gebaseerde behandelingen bij DMD en BMD, ALS, FSHD en DM1 eind 2018.

LITERATUUR

1. Al-Chalabi, A., & Brown, R. H. (2018). Finding a Treatment for ALS - Will Gene Editing Cut It? *New England Journal of Medicine*, 378(15), 1454–1456. <http://doi.org/10.1056/NEJMcibr1716741>
2. Deverman, B. E., Ravina, B. M., Bankiewicz, K. S., Paul, S. M., & Sah, D. W. Y. (2018). Gene therapy for neurological disorders: progress and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(9), 641–659. <http://doi.org/10.1038/nrd.2018.110>
3. Evers, M. M., Toonen, L. J. A., & van Roon-Mom, W. M. C. (2015). Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 87(C), 90–103. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.008>
4. Gonçalves, G. A. R., & Paiva, R. de M. A. (2017). Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, 15(3), 369–375. <http://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4024>
5. Keeler, A. M., ElMallah, M. K., & Flotte, T. R. (2017). Gene Therapy 2017: Progress and Future Directions. *Clinical and Translational Science*, 10(4), 242–248. <http://doi.org/10.1111/cts.12466>
6. Long, C., Amoasii, L., Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2016). Genome Editing of Monogenic Neuromuscular Diseases. *JAMA Neurology*, 73(11), 1349–17. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3388>
7. Sardone, V., Zhou, H., Muntoni, F., Ferlini, A., & Falzarano, M. (2017). Antisense Oligonucleotide-Based Therapy for Neuromuscular Disease. *Molecules*, 22(4), 563–24. <http://doi.org/10.3390/molecules22040563>
8. Schoser, B. (2018). Innovative Therapieansätze bei hereditären neuromuskulären Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 89(10), 1–8. <http://doi.org/10.1007/s00115-018-0599-9>
9. Thomas, C. E., Ehrhardt, A., & Kay, M. A. (2003). Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nature Reviews Genetics*, 4(5), 346–358. <http://doi.org/10.1038/nrg1066>
10. <https://musculardystrophynews.com/2018/06/22/microdystrophin-gene-therapy-shows-promise-early-trial-results/>
11. <http://www.treat-nmd.eu/dmd/research-overview/introduction/>

SPINALE SPIERATROFIE (SMA): ONDERWEG NAAR MORGEN

E. Kruitwagen en L. van der Pol

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een benaming die voor een groter aantal (neurogene) neuromusculaire aandoeningen wordt gebruikt. Meestal (en in dit geval) wordt erfelijke, proximale SMA bedoeld, een aandoening met een autosomaal recessieve erfgang die meestal wordt veroorzaakt door een homozygote deletie van het survival motor neuron (SMN) 1 gen op chromosoom 5q. Voor deze vorm van SMA bestaat een aantal eponiemen zoals de ziekte van Werdnig-Hoffmann en de ziekte Kugelberg-Welander die nu vooral nog de historische bewustwording van de grote variatie in ziekte-ernst weergeven. Het besef van het bestaan van ‘infantiele’, ‘intermediate’ en ‘milde’ varianten van SMA heeft uiteindelijk geleid tot een klinische indeling in 3 types (1991) die ook nu nog gebruikt wordt (Tabel 1).

Tabel 1. Huidige classificatie gebaseerd op debuutleeftijd en behaalde motorische mijlpalen (Mercuri et al. 2012, Wadman et al., 2017).

SMA-type	Debuut	Mijlpaal	SMN2-kopieën	Frequentie
0	Neonataal	Geen	1	
1	0-6 maanden	Geen	2-3	50%
<i>1a</i>	0-2 weken		2	
<i>1b</i>	<3 maanden		2	
<i>1c</i>	3-6 maanden		2-3	
2	6-18 maanden	Zitten	3	30%
<i>2a</i>		Zitten	3	
<i>2b</i>		Staan met hulp	3	
3	1.5-30 jaar	Lopen	3-4	20%
<i>3a</i>	18-36 maanden		3-4	
<i>3b</i>	>36 maanden		4	
4	>30 jaar		4-5	<1%

De originele classificatie ging uit van 3 types gebaseerd op twee klinische pijlers namelijk de leeftijd van ziekte-debuut en de beste van twee belangrijke motorische mijlpalen: zelfstandig zitten en lopen zonder hulp. In der loop de

jaren zijn aan de originele classificatie twee types toegevoegd. SMA type 0 verwijst naar de zeldzame gevallen met een pre- of perinatale debuut. SMA type 4 naar de zeldzame vormen met debuut op de volwassen leeftijd. Daarnaast is een groot aantal voorstellen voor sub-classificatie gedaan op basis van leeftijd bij debuut van klachten (type 1 en 3) of motorische mijlpalen anders dan zitten en lopen (type 1 en 2). Dit onderscheid hangt samen met verschillen in beloop. Voor de klinische praktijk is het onderscheid in een drietal typen in combinatie met het besef dat binnen typen een grote mate van variatie kan voorkomen daarom belangrijk.

Het natuurlijk beloop van SMA type 1-3 wordt gekenmerkt door het afvlakken van de natuurlijke motorische ontwikkeling gevolgd door achteruitgang. Bij kinderen met SMA type 1 gaat dit snel en leidt dit meestal tot overlijden voor de eerste en bijna altijd voor de tweede verjaardag. Een kleine groep kinderen met een relatief milde variant van type 1 (type 1c, 1.9 etc.) heeft een gunstiger beloop en kan zelfs de volwassen leeftijd bereiken. Het beloop lijkt bij deze kinderen meer op dat van kinderen met type 2. Deze kinderen ondervinden naast hun evidente motorische beperkingen onder andere luchtwegproblemen bij verminderde hoestkracht, progressieve scoliose en soms ademhalingszwakte en frequente metabole ontregeling. Kinderen met SMA type 3 verliezen vaak hun loopvermogen voor de volwassenheid; de andere complicaties van hun ziekte zijn milder dan maar wel vergelijkbaar met die van kinderen met SMA type 2.

De variatie in ernst wordt vooral veroorzaakt door variatie in het aantal kopieën van het SMN2 gen – een unieke ‘reserve’ kopie van het SMN1 gen die in het dierenrijk alleen bij mensen voorkomt. Het aantal SMN2 kopieën bij mensen met SMA varieert van 1 tot 5 (of meer). In het algemeen geldt: hoe meer SMN2 kopieën, hoe milder SMA verloopt (zie tabel). De gedachte is dat meer SMN2 kopieën leiden tot meer SMN eiwit productie.

Medicamenteuze behandeling van SMA is inmiddels mogelijk. De gedachte achter behandeling is het aanvullen van het SMN eiwit tekort. Sinds 1 augustus 2018 wordt Spinraza, een antisense oligonucleotide (ASO) dat herhaaldelijk intrathecaal moet worden toegediend en SMN eiwit productie door interactie met het SMN2 mRNA stimuleert, vergoed voor kinderen met SMA die voor de leeftijd van 9.5 jaar met behandeling beginnen. Andere vormen van behandeling, inclusief SMN1 gentherapie en orale medicatie met een effect op SMN2 functie, zijn in vergevorderde stadia van ontwikkeling en worden inmiddels getest in fase 3 trials.

Effectiviteit van Spinraza is getest bij kinderen met SMA type 1 (ENDEAR trial) en kinderen met SMA type 2 tot en met 12 jaar (CHERISH trial).

Behandeling verbetert overleving bij kinderen met SMA type 1. De motorische functies verbeterden bij kinderen met SMA type 1 en 2. De lange termijn

effecten van behandeling zijn onbekend. Bijwerkingen zijn lokale huidreacties of hangen samen met intrathecale injectie (hoofdpijn en misselijkheid). De eerste gevallen van (communicerende) hydrocefalus zijn inmiddels gemeld. De komst van therapeutische opties zet het belang van pro-actieve ondersteunende therapie door kinderarts en (kinder)revalidatiearts ten onrechte wat in de schaduw. Ondersteunende therapie bij kinderen is samengevat in een recent gereviseerde consensus statement. Ontwikkelingen op dit vlak hebben waarschijnlijk ook bijgedragen aan de verbeterde overleving van kinderen met SMA (type 1). Onderwerpen die in de consensus richtlijn ter sprake komen zijn onder anderen voeding, bestrijding en behandeling van scoliose en contracturen en welke interventies moeten worden overwogen ter bevordering van de conditie van de luchtwegen. Voor kinderen met SMA type 1 is recent een multidisciplinaire richtlijn verschenen die deze adviezen in een Nederlandse context plaatst.

Welke zorg moet worden geboden aan volwassenen met SMA is grotendeels onbekend. Er bestaat (nog) geen zorgstandaard voor mensen met SMA ouder dan 18 jaar. Hoewel er aanwijzingen zijn dat volwassenen met SMA hun kwaliteit van leven over het algemeen als 'goed' beoordelen lijkt het zorgsysteem van mantelzorgers, partners en anderen vaak overbelast. Met de mogelijkheid van medicamenteuze interventie wordt de ontwikkeling van complementaire ondersteunende zorg nog belangrijker.

Behandeling van SMA is duidelijk in beweging. Wij denken dat multidisciplinaire zorg waarin medicatie en pillen een rol spelen in de toekomst de norm zal worden.

LITERATUUR

- Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012 May;11(5):443-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3.
- Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KPJ, Schoenmakers MACG, van den Berg LH, Dooijes D, van der Pol WL. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Apr;88(4):365-367. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292. Epub 2017 Jan 20.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1723–32.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378: 625–35.
- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PubMed PMID: 29290580.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713-22.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2017 Nov 23. pii: S0960-8966(17)31290-7. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.

INFLAMMATOIRE MYOPATHIEËN: VAN AUTOANTILICHAMEN TOT BEHANDELING

A. van der Kooi en C. Saris

Myositis is een zeldzame aandoening met een geschatte incidentie van 6-10 per miljoen personen per jaar en een prevalentie van 12 per 100.000 personen. De ziekte kan zich op alle leeftijden voordoen, maar kent een bimodale verdeling met een piek in de kinderleeftijd/adolescentie en een piek rond de 5e decade. De ziekte komt meer bij vrouwen voor dan bij mannen (M:V = 2:3).

Er worden 4 verschillende vormen onderscheiden, nl dermatomyositis, anti-synthetasesyndroom, immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie, niet-specifieke myositis/overlapmyositis en inclusion body myositis.

Inclusion body myositis is de meest voorkomende verworven spierziekte bij personen boven de 50 jaar met een incidentie van 1-3 per miljoen personen per jaar en een prevalentie van 2-5 per 100.000 personen. De ziekte komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor (M:V = 3:2).

Kliniek en classificatie

Bij vrijwel alle myositis subtypes is sprake van subacute, symmetrische proximale spierzwakte. De zwakte begint in de heup- en bovenbeenregio en uit zich in problemen met rennen, traplopen, langere afstanden lopen en opstaan uit hurkzit. Vrijwel tegelijkertijd kan ook zwakte van de schouder- en bovenarmspieren optreden. Bij IBM daarentegen ontwikkelt de meestal asymmetrische spierzwakte zich in de loop der jaren en de meest aangedane spieren zijn de quadriceps musculatuur en de diepe vingerflexoren.

Daarnaast kan zich systemische of extra-musculaire ziekteactiviteit (EMA) voordoen: huiduitslag (vooral bij dermatomyositis), artritis, Raynaud fenomenen, interstitiële longziekte (ILD) en peri/myocarditis, soms resulterend in ritmestoornissen en/of hartfalen. Extra-musculaire symptomen kunnen het presenterend symptoom zijn en kunnen voorkomen in het kader van een andere systemische bindweefselaandoening (systemische sclerose (SSc), Sjögren syndroom (SS), SLE, RA, MCTD).

Verder wordt myositis bij volwassenen als paraneoplastisch fenomeen gezien. Deze relatie is het sterkst voor dermatomyositis (DM; klassiek paraneoplastisch syndroom) en immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM). Er zijn geen specifieke maligniteiten waar myositis mee is geassocieerd.

Er bestaan diverse klinisch-serologische subtypen binnen myositis waarbij in wisselende mate sprake is van spierzwakte, extra-musculaire activiteit en kanker; daarom wordt ook gesproken van myositis als spectrumziekte (tabel 1). Op basis van kliniek, pathologie en auto-antistoffen is, in afwachting van

consensus over nieuwe classificatiecriteria, een volgende classificatie te gebruiken:

Dermatomyositis (DM): de klassieke variant wordt gekenmerkt door heliotrope huiduitslag en de pathognomonische Gottronse papels. Klinische spierbetrokkenheid (spierzwakte en verhoogde serum CK-activiteit) ontstaat meestal in de weken tot maanden na de huidafwijkingen, maar blijft in ca. 20-77% van de gevallen, de zogenaamde amyopathische dermatomyositis, helemaal achterwege. De associatie met kanker is een ander belangrijk kenmerk van dermatomyositis (standardized incidence ratio 2.4-6.2). Kanker komt vooral voor bij volwassenen met anti-Transcriptional Intermediatory Factor-1 γ (TIF1 γ) auto-antistoffen, maar is bij volwassenen ook met anti-Nuclear Matrix Protein 2 (NXP2) auto-antistoffen geassocieerd. Daarentegen is er geen associatie tussen DM en kanker bij kinderen. Bij kinderen is verder belangrijk om alert te zijn op vasculitis, darmproblemen, verkalkingen en malaise. Perifasciculaire atrofie is een pathognomisch, histopathologisch kenmerk van dermatomyositis.

Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM): de spierzwakte is meestal ernstig en prominent in het ziektebeeld (14-18). Een tweetal auto-antistoffen zijn specifiek voor IMNM: anti-Signal Recognition Particle (SRP) en anti-3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl CoA Reductase (HMGCR). Bij patiënten met een anti-HMGCR gemedieerde IMNM blijkt de ziekte in ca. 50% statine-geassocieerd. Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie is geassocieerd met kanker, maar niet bij volwassenen met anti-Signal Recognition Particle (SRP) auto-antistoffen en waarschijnlijk niet bij kinderen. Histopathologisch kenmerkt IMNM zich door uitgebreide spiervezel necrose en juist niet door (grote) lymfocyttaire infiltraten in de spieren.

Anti-synthetasesyndroom (ASS) kenmerkt zich naast aanwezige antilichamen tegen aminoacyl-tRNA-synthetase-enzymen, door een combinatie van myositis, Raynaudfenomenen, “mechanic’s hands”, non-erosieve polyarthritis en ILD. Niet al deze verschijnselen hoeven aanwezig te zijn. Wederom kan op basis van de gevonden auto-antistoffen (het vaakst anti-Jo1) worden ingeschat welke problematiek te verwachten is. Bij ASS wordt histopathologisch zowel het beeld van lymfocyttaire infiltraten in de spieren als uitgebreide spiervezel necrose gezien.

Niet-specifieke myositis/overlapmyositis (NM/OM) vormt een restcategorie zonder duidelijke klinische, pathologische of serologische kenmerken van de andere myositis subtypen. Niet-specifieke myositis/overlapmyositis komt geregeld voor in combinatie met EMA en/of een andere systemische bindweefselaandoening.

Inclusion body myositis (IBM), waarbij de spierzwakte zich in de loop van jaren in de regel asymmetrisch ontwikkelt en kenmerkend aanwezig is in de mm. flexor digitorum profundus en quadriceps femoris. Helaas blijft de ziekte voorslagnog zonder therapeutische opties. “Rimmed vacuoles” zijn een

belangrijk histopathologisch kenmerk van IBM maar niet noodzakelijk voor de definitieve diagnose.

Auto-antilichamen

Het is de verwachting dat auto-immuunserologie in toenemende mate een belangrijke rol zal spelen in de diagnose en classificatie van myositis. Verschillende serologische profielen correleren met pathogenetische en klinische kenmerken. Mogelijk zijn de auto-antistoffen slechts epifenomenen maar er zijn bij sommige auto-antistoffen ook aanwijzingen voor pathogeniciteit. Er worden myositis-specifieke auto-antistoffen (MSAs) en myositis-geassocieerde auto-antistoffen (MAAs) onderscheiden. MSAs zijn zeer specifiek voor myositis en worden in 50-70% van de patiënten gevonden. Deze kunnen tegenwoordig eenvoudig via een commerciële lijnblot ELISA-assay worden bepaald. Er zijn ook beperkingen aan deze assay, namelijk, de suboptimale sensitiviteit voor anti-isoleucyl-tRNA synthetase (OJ) en het ontbreken van anti-HMGCR en zeldzame ASS auto-antistoffen. Een overzicht van de MSAs en hun klinische correlaten worden weergegeven in tabel 1. MAAs worden ook bij andere auto-immune ziekten gevonden en worden frequent gevonden bij patiënten bij wie sprake is van myositis in het kader van een systemische bindweefselaandoening, meestal SSc. In de meeste commerciële ELISA-assays gaat dit om de volgende auto-antistoffen: anti-Polymyositis-Scleroderma (PM-Scl), anti-Ro52 en anti-Ku. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bepaling van anti-mitochondriële auto-antistoffen zinvol is omdat deze patiënten mogelijk een verhoogd risico hebben op cardiale problematiek. Er is discussie of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) myositis-specifieke of myositis-geassocieerde auto-antistoffen zijn: deze worden gevonden bij patiënten met IBM (ca. 40%), maar ook bij patiënten met SLE en SS. Anti-cN1A wordt weinig bij myositispatiënten gevonden (5-10%); zodoende kan dit ondersteunend zijn om IBM van myositis te differentiëren. Kortom, MAAs en met name MSAs helpen om het ziektebeeld te karakteriseren en zullen in toenemende mate richting gaan geven aan gerichte ziektemanagement (tabel 1).

Screening extra-musculaire ziekteactiviteit en maligniteit

Gezien de potentieel multidisciplinaire aard van de problematiek bij myositis, is een multidisciplinaire benadering van deze ziekte essentieel. Screening op EMA (met name ILD) en maligniteiten is relevant omdat deze belangrijk zijn voor de morbiditeit en bepalend voor de mortaliteit bij myositis. Het verdient de aanbeveling om deze screening mede te baseren op het klinisch-serologische fenotype. Zo lopen vooral Oost-Aziatische patiënten met anti-MDA5 auto-antistoffen risico op een ernstige, snel-progressieve ILD leidend tot mortaliteit in 37-50%. Echter, goede evidence-based richtlijnen hiervoor ontbreken tot dusverre. Het is aannemelijk dat ook cardiale problematiek – peri/myocarditis

soms resulterend in ritmestoornissen en cardiomyopathie - van belang is, maar dit is onvoldoende systematisch uitgezocht.

Een standaardscreening zou kunnen bestaan uit verwijzing naar een dermatoloog bij huidafwijkingen, en/of reumatoloog bij systemische verschijnselen, en/of longarts voor longfunctieonderzoek (inclusief onderzoek naar restrictie, diffusie en bepaling van vitale capaciteit in liggende en zittende houding), en/of cardioloog voor cardiale screening, en/of een reumatoloog/internist voor maligniteitsonderzoek. Maligniteitsscreening bestaat uit een PET-CT scan of de combinatie van een CT thorax/abdomen, coloscopie (indien leeftijd >50 jaar), echo kleine bekken en mammografie bij vrouwen en echo testis bij mannen <50 jaar. Deze screening wordt in ieder geval geadviseerd bij DM en IMNM, met name bij een leeftijd >50 jaar, anamnese met gewichtsverlies, anti-TIF1- α , anti-NXP2 of anti-HMGCR antilichamen of een seronegatieve INMN. Indien negatief, is het advies in deze groep de screening jaarlijks gedurende 3 jaar te herhalen, aangezien de symptomen een eerste uiting van een maligniteit kunnen zijn.

Bij inclusion body myositis is EMA niet gebruikelijk en is verwijzing op indicatie passend. Bij toenemende slikproblemen is een cricofaryngeotomie, en daarmee een verwijzing KNO, te overwegen.

Behandeling en prognose

De medicamenteuze behandeling van myositis berust voornamelijk op expert opinion/consensus en inclusion body myositis is tot op heden onbehandelbaar. Myositis patiënten worden allereerst behandeld met minimaal een half jaar hoge doseringen prednison (1-1,5 mg/kg/dg) of dexamethason stootkuren (40mg/dg gedurende 4 dagen eens per maand).

Voor aanvullende immunosuppressie en vanwege het prednisonsparende effect worden meestal methotrexaat of azathioprine aan de behandeling toegevoegd. Kinderen krijgen vanaf het begin gecombineerde behandeling met corticosteroiden en methotrexaat.

Bij snel-progressieve of (verwachte) refractaire ziekte kunnen ook intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) worden toegevoegd aan de behandeling. IVIg heeft t.o.v. corticosteroiden een relatief gunstig bijwerkingenprofiel en heeft mogelijk tevens een prednisonsparend effect, maar is zeer kostbaar. Er zijn conflicterende gegevens over het effect van intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) in de inductiefase.

We verwachten dat gerichte (biologische) therapie de uitkomsten bij myositis sterk zal gaan verbeteren. Momenteel lopen er verschillende studies.

Vooralsnog wordt biologische therapie, vooral de B-cel depletende rituximab (RTX), alleen gebruikt bij refractaire myositis. Dit lijkt in ca. 83% van deze gevallen effectief. Rituximab wordt over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende complicaties zijn gastro-intestinale bijwerkingen en infecties, in zeldzame gevallen ernstige infecties als progressieve multifocale

leuko-encefalopathie. Een andere beperking van biologische medicijnen is het kostenaspect. Wat betreft IBM kijken we reikhalzend uit naar de resultaten van lopende trials met interventies die zich richten op de myodegeneratieve componenten van de ziekte, zoals eiwitaggregatie en autofagie.

Ook niet-medicamenteuze behandelingen als leefstijlinterventies en paramedische behandeling hebben een rol in de behandeling van myositis. Cardiovasculair risicomanagement verdient hierbij speciale aandacht vanwege het verhoogde risico op het krijgen van cardiovasculaire aandoeningen in combinatie met het veelal langdurige corticosteroïdengebruik. Behalve het gebruik van creatine, dat enig effect lijkt te geven in een dubbel-blinde gerandomiseerde-placebo-gecontroleerde studie, is het effect van supplementen niet bekend. Beter onderzocht is het effect van lichamelijke training bij myositis: dit blijkt effectief in het verbeteren van het fysieke functioneren, maar ook veilig. Ook bij IBM zijn er aanwijzingen voor effectiviteit. Vaak spelen er ook andere functionele belemmeringen bij myositis en IBM zoals slikproblemen; het verdient daarom de aanbeveling om al in de vroege fase een revalidatiearts te consulteren.

Het monitoren van het behandelingseffect bij myositis kan op klinische gronden, maar is niet altijd eenduidig, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van restschade. Dit gebeurt dan vooral op basis van objectiveerbare afwijkingen zoals spierzwakte, huidafwijkingen, artritis en longafwijkingen. Serum CK-activiteit kan eveneens, indien verhoogd bij presentatie, een bijdrage leveren aan het monitoren van de ziekte. Ferritine, een acute-fase eiwit, lijkt bij patiënten met een anti-MDA5 gemedieerde DM te correleren met ziekte-activiteit, en die van ILD in het bijzonder. Galectin-9 en CXCL10 als biomarker blijken t.o.v. serum CK-activiteit superieur te zijn wat betreft correlatie met ziekte-activiteit in juveniele myositis, alsook potentie te hebben hiervoor bij volwassen patiënten met DM en NM/OM. Verder wordt beeldvorming, zoals MRI en spierecho, in toenemende mate gebruikt bij het vervolgen van ziekteactiviteit. Tot slot zijn er aanwijzingen dat in elk geval bepaalde MSAs kunnen helpen bij het monitoren van ziekte-activiteit. Ondanks intensieve behandeling heeft ruim tweederde van de myositispatiënten een polyfasisch of chronisch ziektebeloop en is er bij een vergelijkbaar gedeelte van de patiënten sprake van restbeperkingen zoals verminderde mobiliteit. Inclusion body myositis is een langzaam progressieve ziekte met ernstige invaliditeit tot gevolg.

Toelichting auto-immuunserologie

Myositis-specifieke antistoffen

- Dermatomyositis
 - Anti-MDA5: zowel klassieke als atypische ulcererende huidafwijkingen, vooral bij Oost-Aziatische patiënten amyopathisch met risico op snel-progressieve refractaire interstitiële longziekte (ILD)

- Anti-Mi2: klassieke huidafwijkingen, geringe spierzwakte goed reagerend op behandeling
- Anti-NXP2: klassieke huidafwijkingen, ernstige spierzwakte, vooral bij kinderen calcinose, risico op maligniteit bij volwassenen
- Anti-SAE1: klassieke huidafwijkingen
- Anti-TIF1γ: klassieke huidafwijkingen, spierzwakte wisselend in ernst, sterk verhoogd risico op maligniteiten
- Anti-synthetasesyndroom: huidafwijkingen en ILD non-Jo1 > anti-Jo1, spierzwakte anti-Jo1 > non-Jo1, mechanic hands, non-erosieve polyarthritis, Raynaud fenomenen
 - Anti-Jo1
 - Non-Jo1: anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-Ha, anti-KS, anti-Zo
- Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie
 - Anti-HMGCR: ernstige spierzwakte met sterk verhoogd serum CK-activiteit (>10x normaalwaarde), meestal geen extra-musculaire ziekteactiviteit, in de helft van de gevallen statine-geassocieerd, risico op maligniteiten bij volwassenen
 - Anti-SRP: ernstige spierzwakte met sterk verhoogd serum CK-activiteit (>10x normaalwaarde), mogelijk risico op ILD
- Niet-specifieke myositis/overlap myositis: n.v.t.

Myositis-geassocieerde antistoffen

- Anti-PM-Scl, anti-Ro52, anti-Ku
 - risico op extra-musculaire ziekteactiviteit al of niet in het kader van andere systemische bindweefselaandoeningen, in het bijzonder een sclerodermie-spectrumziekte (systemische sclerose, mixed connective tissue disease).
- Anti-Ro52: combinatie anti-Jo1 is geassocieerd met ernstigere ziekte. Daarnaast is er een risico op hartgeleidingsstoornissen bij de foetus.
- Anti-mitochondriën: mogelijk risico op cardiale afwijkingen al of niet in het kader van een primaire biliaire cholangitis.
- Anti-cN1A: deze worden gevonden bij patiënten met IBM (ca. 40%), maar ook bij patiënten met SLE en SS (zonder myositis) en (Japanse) patiënten met DM. Anti-cN1A wordt weinig bij myositispatiënten gevonden (5-10%); zodoende kan dit ondersteunend zijn om IBM van myositis te differentiëren.

Tabel 1

TABEL Relatie tussen myositis-specifieke antistoffen en klinische kenmerken⁴

fenotype	antistof	autoantigeen	frequentie	myositis	huid	long/ILD	maligniteit	overige problematiek
DM	Mi-2	'nucleosome and remodelling deacetylase complex'	9-24% bij volwassenen, 4-10% bij kinderen		duidelijke betrokkenheid			mogelijk dysfagie
	SAE	'small ubiquitin-like modifier activating enzyme'	6-8% bij blanke en 2% bij Aziatische volwassenen, <1% bij kinderen	amyopathisch begin	duidelijke betrokkenheid			
	MDA5	'melanoma differentiation-associated protein 5'	0-13% bij blanke en 10-48% bij Aziatische volwassenen, 7-38% bij kinderen	veelal amyopathisch	duidelijke betrokkenheid	duidelijke betrokkenheid, veelal snel progressief, ernstige variant		
	NXP2	'nuclear matrix protein 2'	1-17% bij volwassenen, 23-25% bij kinderen		duidelijke betrokkenheid		mogelijke betrokkenheid bij volwassenen	calcinose bij kinderen
	TIF1γ	'transcriptional intermediary factor 1'	13-31% bij volwassenen, 22-29% bij kinderen		duidelijke betrokkenheid		sterke betrokkenheid bij volwassenen	
	IMNM	SRP	'signal recognition particle'	5% bij blanke en 8-13% bij Aziatische en Afro-Afrikaanse volwassenen, <2% bij kinderen	ernstige zwakte, zeer hoge CK-waarde			
HMGCR		3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzym-A-reductase	6% bij volwassenen, <1% bij kinderen	zeer hoge CK-waarde			duidelijke betrokkenheid	
ASS	ASA: Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ	aminoacyl-tRNA-synthetases	Jo-1: 9-24% bij volwassenen; non-Jo-1: <5% bij volwassenen, 2-4% bij kinderen	Jo-1 > non-Jo-1	non-Jo-1 > Jo-1	non-Jo-1 > Jo-1		'mechanic's hands', artritis, Raynaud-fenomeen

ILD = interstitiële longziekte; DM = dermatomyositis; IMNM = immuungemedieerde necrotiserende myopathie; ASS = antisynthetasesyndroom; ASA = antisynthetase-antistoffen; CK = serumcreatinaseactiviteit.

Bron: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2312

LITERATUUR

1. Myositis is meer dan een spierziekte. Klinische les. Lim J, Van Royen-Kerkhof A, Jonkers RE, Starink MV, Voskuyl AE, Van der Kooi AJ. Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2312.
2. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Lancet Neurol 2018; 17: 816-28.

ZIEKTE VAN CHARCOT-MARIE-TOOTH: HANDVAARDIG EN STANDVASTIG

W. Janssen en J. Louwerens

Algemene inleiding

De ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT), ook wel hereditaire motorische en sensorische neuropathie (HMSN) genoemd, is de groep van erfelijke polyneuropathieën die wordt gekenmerkt door spierzwakte en gevoelsstoornissen, vooral distaal. De prevalentie van HMSN wordt geschat op 10 tot 40 per 100.000 inwoners. De ziekte wordt ingedeeld in verschillende typen. Bij CMT1 of HMSN I is er een primaire stoornis in het myeline dat het axon omgeeft; bij CMT2 of HMSN II is het axon primair aangedaan. Op grond van de overerving en het verantwoordelijke gen kan een verdere indeling worden gemaakt. Voor alle type van HMSN geldt echter dat ten gevolge van de spierzwakte vaak vormafwijkingen aan de voeten en minder frequent aan de handen kunnen optreden. Dit leidt tot een achteruitgang in het functioneren en toenemende beperkingen in het dagelijkse leven. In deze syllabusbijdrage treft u een samenvatting aan van voet- en handproblemen, die op de symposiumdag door beide auteurs vanuit hun eigen expertise verder zal worden uitgewerkt.

Handvaardig

Inleiding

Bij patiënten met Charcot-Marie-Tooth is er over het algemeen sprake van een langzaam progressieve achteruitgang in de functie van de handen (Miller 1991). Jammer genoeg is er weinig onderzoek gedaan naar de verstoring van de handfunctie en de gevolgen voor activiteiten en participatie van betrokkene. Naar de behandeling van deze handfunctiestoornissen is geen goed gefundeerd onderzoek gedaan (Valeria 2018).

Handen

Zwakke van de handspieren en een verstoring van de handfunctie kunnen al in een zeer vroeg stadium van CMT voorkomen en zorgen voor aanzienlijke beperkingen in de dagelijkse activiteiten (Burns 2008, Eklund 2009, Videler 2009). De spierzwakte treedt meestal het eerste op in de intrinsieke musculatuur van de hand (de palmaire en dorsale mm. interossei, duimmuis-musculatuur) en in een later stadium in de extrinsieke hand en polsmusculatuur. Er kan een disbalans van intrinsieke en extrinsieke musculatuur ontstaan die aanleiding geeft tot vormafwijkingen van de handen. De klauwhand is het meest kenmerkend maar komt niet frequent voor; sommigen spreken over de “Simian” hand als er sprake is van een volledige paralyse en dientengevolge een vlakke hand (Valeria 2018). Tezamen met het krachtsverlies en de gevoelsstoornissen

leidt dit tot een beperkte handfunctie. Door vormafwijkingen en functieverlies van de handen (klauwhand, verminderde oppositie mogelijkheid duimen) kunnen mensen minder goed een hand geven. Dit geeft sociale problemen, vooral in functies/werk waarbij veelvuldig de hand geschud wordt (Burns 2008). Aan deze aspecten liggen vooral de achteruitgang van de spierkracht en in mindere mate het verlies van sensibiliteit door de neuropathie ten grondslag (Wood 1995). Door sensibiliteitsstoornissen kan iemand minder goed koude en warmte voelen, maar kan er wel pijn of een brandend gevoel zijn. Stoornissen van de handfunctie zijn maar deels gerelateerd aan het type CMT en de leeftijd van de patiënt.

Deze aspecten zijn ook beschreven in studies van Miller, Burns, Videler en Eklund naar het effect van de CMT op de handfunctie (Miller 1991, Burns 2008, Videler 2010, Eklund 2009). Uit de goed opgezette studie van Videler blijkt dat afname van de kracht van de driepuntsgreep en een verminderde oppositiemogelijkheid een groot deel van het handfunctieverlies bij CMT verklaren (Videler 2010).

Verbetering van de handfunctie kan worden nagestreefd door oefeningen, spalken, orthesen (Valeria 2018) en peestransposities (zoals ook frequent wordt toegepast bij lepra en bij uitval van de motore functie van bijvoorbeeld de nervus medianus en ulnaris) (Wood 1995). Een aanpassing van de strategie waarop iets wordt uitgevoerd of hulpmiddelen kunnen eveneens zinvol zijn. Wanneer de handproblemen ernstiger worden, kan de revalidatiearts verwijzen naar een centrum voor hand therapie en chirurgie. Er kan een conservatieve lijn worden gevolgd met oefentherapie en spalken (Valerie 2018). Een plastisch chirurg kan worden geconsulteerd voor ingrepen om de handfunctie te verbeteren. Operaties bestaan meestal uit transposities van pees/pezen in de hand/onderarm of een artrodesse van bv het MCP 1 gewricht.

Indicaties en resultaten handoperaties bij CMT

Slechts enkele studies beschrijven operatieve ingrepen aan de handen bij patiënten met CMT (Wood 1995, Chalekson 1999, Schwarz 2003, Estilow 2012). Deze studies hebben allen een lage level of evidence (zie evidence tabel hoofdstuk 4, Richtlijn Operatieve behandeling bij HMSN). Hiernaast worden in de genoemde studies meerdere opties besproken voor het herstel van de handfunctie door gebruik te maken van verschillende peestransposities. Op grond van de (slechts) beperkt beschreven resultaten is geen op evidence gefundeerd oordeel te geven over de waarde van de diverse opties. In de studies worden meerdere indicaties gegeven voor het starten van een operatieve behandeling van de handen. Hierbij komen de volgende aspecten naar voren:

- een verminderde oppositiemogelijkheid van de duim (Wood 1995, Schwarz 2003)
- een vermindering van de pincet- en driepuntsgreep (tripod pinch) (Wood 1995)
- het klauwen van de vingers (Wood 1995)
- dreigende contractuurvorming
- toename van sensibiliteitsproblemen ten gevolge van zenuwcompressie (bv n.medianus) (Chalekson 1999)

Er zijn bij CMT verschillende operatietechnieken geëvalueerd waarbij er vaak een combinatie van technieken is toegepast. Het betreft meestal te onderscheiden peestransposities in wisselende combinaties. Bij CMT zijn er geen vergelijkende studies gedaan naar chirurgische technieken, er kan dus geen eenduidige conclusie worden getrokken ten aanzien van de chirurgische technieken bij CMT.

Om de relatieve onbekendheid met de operatieve mogelijkheden bij patiënten en artsen te verminderen is het zinvol om al in een vroeg stadium voorlichting te geven over de mogelijkheden tot oefeningen en operatieve mogelijkheden (Valerie 2018 en Richtlijn 2018). Dit mede omdat bij (te) late indicatiestelling tot een operatieve ingreep sprake kan zijn van contracturen die het resultaat negatief beïnvloeden. Bij een transpositie dienen de gewrichten soepel te zijn om zodoende de benodigde kracht voor bewegen laag te houden.

Om tot een juiste timing van de indicatiestelling te kunnen komen is een classificatie van de handproblematiek bij CMT gewenst. Een gevalideerde methode van classificeren van de handproblematiek bij CMT ontbreekt echter (Richtlijn 2018). Bij de presentatie op de studiedag wordt het voorstel gepresenteerd dat is geformuleerd voor een classificatie, gebaseerd op de pathofysiologie van de handfunctiestoornis bij CMT, klinisch inzicht van meerdere experts en gegevens uit de literatuur over de factoren die de handfunctie bij CMT beïnvloeden (Videler 2010). Zie tabel 1 en 2. Spreken van een classificatie suggereert dat er sprake is van een vast omschreven beloop van de handfunctie veranderingen bij mensen met een CMT, dit is echter niet altijd het geval. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten levert deze indeling echter een bruikbaar handvat voor een gericht advies. Er is sprake van een mogelijkheid tot operatieve handfunctieverbetering bij type C, D en E (Tabel 2). Bij hantering van deze indeling is bij type E een matig effect van de ingreep te verwachten door de aanwezige contracturen. Mogelijkerwijs kan ook het meten van de spierkracht en sensibeleit in combinatie met (onderdelen van) de Sollerman test helpen bij het evalueren en vervolgen van de gevolgen van CMT voor de handfunctie (Videler 2010) en het stellen van de indicatie tot behandeling.

De werkgroep die de richtlijn Operatieve behandeling bij HMSN heeft samengesteld heeft voorgesteld om besluitvorming te laten plaatsvinden op grond van onderstaande indeling in zes categorieën (Richtlijn 2018)

Tabel 1: Indeling handproblematiek in beschrijvende categorieën.
NB Deze indeling is gemaakt op basis van expert opinion.

Categorieën afwijkingen van de hand bij CMT

- A. Normale hand met normale functie en kracht.
- B. Hand met parese en normale functie aangaande grepen, soepel.
- C. Hand met parese en normale functie aangaande onbelaste grepen, bij krachtige pinch/lateraalgreep blijkt parese van oppositie (buckethandlefenomeen) en eerste dorsale interosseus, geen adductiecontractuur.
- D. Hand met parese en abnormale functie aangaande grepen, in combinatie met klauwstand.
- E. Hand met contracturen, dat wil zeggen neutrale positie niet haalbaar.
- F. Volledige parese zonder contractuur.(~ Simian hand)

NB Bij al deze fasen kan er sprake zijn van sensibiliteitsstoornissen.

Tabel 2: Indeling handproblematiek en bijbehorend functieverlies, risico's, beperkingen en behandel mogelijkheden

Categorie	Gevolgen voor hand	Functieverlies *	Risico's op contracturen	Grepen die worden beperkt	Chirurgie/ Orthesen/
A	Hand met normale functie	geen tot weinig krachtverlies van intrinsieke musculatuur	minimaal	-	geen chirurgie
B	Hand met parese en normale functie aangaande grepen	krachtverlies van intrinsieke en soms extrinsieke spieren	risico op contracturen , langzaam?	-	geen chirurgie
C	Hand met parese en normale functie aangaande onbelaste grepen, bij krachtige lateraalgreep blijkt parese oppositie en eerste dorsale interosseus	disbalans intrinsieke en extrinsieke spieren rondom duim	risico op contractuur CMC1 en 1 ^e web	oppositiegreep, driepuntsgreep, pincetgreep	spalk te overwegen chirurgie te overwegen
D	Hand met parese en abnormale functie aangaande grepen, in combinatie met klauwstand	uitgesproken krachtverlies intrinsieke en extrinsieke spieren met (neiging tot) klauwstand	risico op contractuur CMC1 en 1 ^e web risico van contractuur MCP- / PIP-gewrichten	oppositiegreep, driepuntsgreep, pincetgreep cilindergreep	spalk te overwegen chirurgie te overwegen

E	Hand met contracturen, dat wil zeggen neutrale positie niet haalbaar	uitgesproken krachtsverlies intrinsieke en extrinsieke spieren met klauwstand	risico op contractuur CMC1 en 1 ^e web, risico voor contractuur MCP-/PIP-gewrichten	oppositiegreep, driepuntsgreep, pincetgreep, cilindergreep	chirurgie te overwegen, mogelijk wordt de indicatiestelling beperkt door contracturen
F	Hand met volledige paralyse, wel soepel	uitgesproken krachtverlies intrinsieke en extrinsieke spieren	risico op contractuur CMC1 en 1 ^e web, risico voor contractuur MCP-/PIP-gewrichten	oppositiegreep, driepuntsgreep, pincetgreep, cilindergreep	geen chirurgie overwegen, beperkt effect peestranspositie

*Sensibiliteitsverlies kan steeds een rol spelen, neemt meestal toe met de ernst en duur van HMSN.

LITERATUUR

1. Miller MJ, Williams LL, Slack SL Nappin JF. The hand in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Hand Surgery (British Volume, 1991)* 16B: 191-196.
2. Valeria P, Schizzi S, Poggi I, Mori L, Gemelli C, Hamedani M, et al. Hand Rehabilitation Treatment for Charcot-Marie-Tooth Disease: An Open Label Pilot Study. *J Neurol Neurophysiol.* 2018;9(4):465.
3. Burns J, Bray P, Cross LA, North KN, Ryan MM, Ouvrier RA. Hand involvement in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 970–973.
4. Eklund E, Svensson E, Häger-Ross C. Hand function and disability of the arm, shoulder and hand in Charcot-Marie-Tooth disease. *Disabil Rehabil* 2009; 31: 1955–1962.
5. Videler AJ, Beelen A, van Schaik IN, Verhamme C, van den Berg LH, Visser M, Nollet F. Tripod pinch strength and thumb opposition are the major determinants of manual dexterity in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:828-833.
6. Wood, V. E., Huene, D., & Nguyen, J. (1995). Treatment of the upper limb in Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 20(4), 511–518.
7. Chalekson CP, Brown RE, Gelber DA, Haws MJ. Nerve decompression at the wrist in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(4):999-1002.
8. Schwarz RJ, Macdonald M. Assessment of results of opponensplasty. *J Hand Surg Br.* 2003 Dec;28(6):593-6.
9. Estilow T, Kozin SH, Glanzman AM, Burns J, Finkel RS. Flexor digitorum superficialis opposition tendon transfer improves hand function in children with Charcot-Marie-Tooth disease: case series. *Neuromuscul Disord.* 2012 Dec;22(12):1090-5. doi: 10.1016/j.nmd.2012.07.011.
10. Richtlijn Operatieve behandeling bij HMSN (richtlijndatabase FMS) 2018 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/operatieve_behandeling_bij_hmsn/handoperaties_bij_hmsn.html

Standvastig

Praktische samenvatting, 'take home message'

Voor u van belang bij het beoordelen van een voetmisvorming is om tijdens het lichamelijk onderzoek na te gaan met welke categorie voetprobleem u te maken heeft. De categorieën staan hieronder beschreven. Grofweg samenvattend is er geen reden om te denken aan een operatieve behandeling zolang de voet passief (u beweegt zelf de voet) tot een normale stand is terug te brengen. Zodra structuren niet meer in een normale natuurlijke stand gebracht kunnen worden kan dit biomechanisch toenemend problemen geven. Dat geldt zowel voor de gehele voet en enkel.

Het dieper komen te staan van de eerste metatarsaal (het mediale gewelf wordt holler, de mediale bal onder de grote teen staat lager dan de andere stralen) zal op het moment dat dit structureel wordt (passief niet meer corrigeerbaar) de achtervoet in varus/supinatie dwingen. Zolang de achtervoet daarentegen nog gemakkelijk in een normale stand kan worden teruggebracht is er geen 'harde indicatie' voor een operatie. De voeten kunnen dan ook bijvoorbeeld met schoenaanpassing worden ondersteund. Bij progressie kán wel aan een operatie gedacht worden welke gericht is op het verbeteren van de stand (het opheffen van die diepe stand van de eerste straal en correctie van de klauwhallux en tenen, bijvoorbeeld) en eventuele peesomlegging. Evaluatie door een multidisciplinair team revalidatie geneeskunde – orthopedie is dan geïndiceerd. Zodra de achtervoet (de enkel en de voetwortel) passief niet meer corrigeerbaar zijn zal het steeds moeilijker worden om de voeten te schoeien, ontstaan drukpunten, is er toenemende instabiliteit en verminderde belastbaarheid bij het lopen (met name ook zonder de schoenen). Evaluatie door een multidisciplinair team revalidatie geneeskunde – orthopedie is dan zeker geïndiceerd. Een operatieve behandeling kan in deze situatie in de overgrote meerderheid van de gevallen verbetering bieden.

Voor verdere details en referenties wordt verwezen naar onderstaande tekst.

Introduction

Pathomechanics and clinical presentation

The more peripheral and the smaller the muscles, the sooner these muscle waste away. Thus, paresis of the intrinsic muscles of the foot is followed by loss of strength of the peroneal muscles and dorsiflexors of the foot and the toes.

Bigger muscles as the tibialis posterior and of course the calf muscles, being by far the strongest muscles of the lower limb, follow finally.

Deformity is the result of imbalance between agonists and antagonists, but is also caused by recruitment of muscles in order to compensate loss of function. The most characteristic and primary change to the geometry of the foot is plantar-flexion of the 1st metatarsal (MT1). This change is attributed to the loss

of strength of the tibialis anterior muscle and compensatory activity of the peroneus longus. Particularly in the swing-phase of walking, in effort to dorsiflex the foot increase of plantar-flexion is observed. However, the extensors of the hallux and the lesser toes are recruited and clawing of the hallux from a biomechanically enhances deepening of the 1st MT, also.

The more prominent and the more fixed the plantarflexed position of MT1 becomes the more effect deepening of MT1 will have on the position of the foot as a whole. The rigid pronated forefoot forces the hindfoot to supinate in stance. As described above the invertors (tibialis posterior) overpower the evertors resulting in increase of supination and thus varus deformity. The triceps surae enhances varus when the hindfoot is in varus position due to the varus lever arm. In the long run the deformity will become less flexible with increasing rigidity of the cavovarus. The fixed supination is characterized by lateral torsion (exorotation) of the talar-tibial-fibular unit and endorotated, plantarflexed, adducted and inverted (varus of the calcaneus) position of the other tarsal bones in relation to the talus. Equinus of the ankle joint is certainly not a rule but can occur. Far more often there is a relative equinus position of the foot due to the midfoot cavus inducing extension of the knee during stance.

At examination the atrophy of the lower legs is characteristic as well as the more or less isolated deepening of MT1, the clawing of the hallux, lesser toe deformity and the supinated position of the foot. As mentioned above a huge variation exists. Patients may present with a dropfoot at walking or a near normal walking pattern. The strength of the muscles can vary from normal to paralysed and this has important consequences towards the function, the deformity and also the treatment options. Sensory impairment presents most often as loss of proprioception. This results in balance problems. Typically patients need to hold on to someone or something at standing or walking to improve or maintain balance control and they depend on input through vision. A range of neuropathic changes may exist including pain and loss of protective sensation. The occurrence of neuropathic ulcers is rare.

Complaints are summarized in Table 1.

Table 1. Common complaints of CMT patients and the factors enhancing these complaints

Complaint	Factors
pain	deformity; passive mobility of the joints; neuropathy
pressure callosities-sores	deformity; passive mobility of the joints; sensibility
instability at standing and walking	sensibility; muscle strength; deformity; passive mobility of the joints
tripping and falling	sensibility; muscle strength; deformity; passive mobility of the joints
inability to wear shoes	deformity
decrease walking distance	muscle strength and endurance; sensibility; deformity

Classification

No generally accepted or advocated classification of deformity exists in literature. The following expert based categorisation has been drawn up by a study group (SG) which task was to develop new guidelines for the operative treatment of, amongst others, foot deformities in CMT patients in The Netherlands [29]. This was initiated by the organization Spierziekten Nederland and the Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA). Most important are the position and the flexibility (the ability to passively re-position these structures in a normal neutral position) of MT1 and the hindfoot. The categories are not grades which follow each other in all individual patients.

- A. Normal foot.
- B. Plantarflexed MT1, mild cavovarus/supination tendency hindfoot, fully flexible hindfoot. Predominantly a forefoot deformity.
- C. Rigid deepening of MT1, more prominent cavovarus/supination of hindfoot. Passive correction is achievable but hindfoot is less flexible.
- D. Rigid deepened MT1 and passively no longer correctable hindfoot. Rigid cavovarus.
- E. Paralysed foot, often pes planus (valgus compensating equinus). Most often paralysis lower leg muscles and also important weakness of proximal muscles. Sensory impairment can be severe. This deformity develops rapidly following A in case of severe progressive type CMT.

In Categories B - E the following additional factors are included/described in order to specify the clinical entity

- increase cavus in the midfoot
- adduction component
- increase calcaneal pitch
- contracture of gastrocnemius and soleus complex (GSC)
- the ankle joint (instability/ degenerative changes/range of motion)
- deformity and flexibility of hallux and toes
- activity of the muscles
- severity, type and topography of sensory deficit

Operative treatment algorithm

A wide range of surgical procedures has been reported in literature in the treatment of CMT deformities. These include soft tissue procedures and bony procedures. The bony procedures can be divided into joint preserving and joint sacrificing procedures. An extensive review of the literature was recently performed by the SG described above. After searching in databases Medline (OVID, 1946-2016), CENTRAL (1999-2016), PEDRO (1929-2016) and CINAHL (1976-2016) up to February 2016 with use of relevant keywords, from 404 articles eventually no more than 1 C-level articles were found suitable for analysis [3, 4, 5, 6, 10, 12, 14, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26]. It is concluded that no consensus exists regarding the operative treatment of the wide variety of deformities that occurs in CMT disease. The presented operative treatment algorithm is thus experience based and inconclusive.

A list of review articles is provided in the references [1, 2, 9, 11, 17, 18, 20, 27, 28]. Roughly there seem to be two schools. The crucial difference in approach concerns the correction of the hindfoot. One school seeks the technical limit in using corrective extra-articular osteotomies in combination with tendon transfers while the other school much sooner applies a triple arthrodesis to correct and stabilize the hindfoot. A majority of authors advocate transferring even smaller muscles like the extensors and peroneal longus to the lateral and/or dorsal aspect of the foot. The general theory is that by restoring 'muscle balance' and performing an early operative intervention further deformity will not develop. An absolute condition for this to succeed, in the author's opinion, is that a passively stable and neutral positioned foot is acquired through additional bony procedures.

There seems to be consensus when it concerns the feet that can be classified as B. In case of a flexible hindfoot stability a plantar grade foot is obtained through osteotomies in combination with soft tissue procedures. The primary osteotomy is a dorsiflexion osteotomy of MT1. In case a degree of varus of the heel persists then a lateral shifting osteotomy of the calcaneus is advocated as

additional procedure to stabilize the foot in neutral position. In case of prominent midfoot cavus dorsiflexion midtarsal osteotomy can be added. The common soft tissue procedures that are individually included involve the hallux and the lesser toes, are transfer of peroneus longus and tibialis posterior and lengthening of the gastrosoleus complex. Transfer of tibialis anterior complete or split is not without debate as in CMT this muscle is predominantly weakened. No consensus exists regarding the need to perform plantar fasciotomy. Studies report routine fasciotomy [6, 25], others in selected cases [3] and in our institute it is never performed [12].

The need for a correction through a triple arthrodesis in case of class D deformity is neither under debate. After correction of the hindfoot to a neutral position the forefoot deformity is addressed. The deepening of MT1 becomes even more prominent after pronation of the tarsal complex. In severe cases dorsiflexion osteotomy of MT1, only, is not sufficient and oblique closing wedge osteotomies at the base of adjacent lesser metatarsal bones is added. These bony procedures are combined with correction of the clawed hallux and the lesser toes, tibialis posterior transfer to correct the foot drop component and gastrosoleus complex lengthening when indicated.

In case of category B deformity the correction is feasible through osteotomies and tendon transfers. This commonly implies transfer of the tibialis posterior tendon. As the tibialis anterior muscle is one of the primary deceased muscles transfer of this muscle in our institution is near never performed. It seems amiss to speak of restoration of muscle balance after transfer of invertors to the lateral foot because after this transfer these patients do not have normal balance through the hindfoot (as neither did they have this control before surgery and as a result of the transfer normal motion is blocked, also). Transfer of peroneus longus (PL) to peroneus brevis (PB) will not harm the patient.

The sentiment of maintaining flexibility of the hindfoot by not performing a triple fusion is debatable as most of these patients lack control due to the motor and sensory neuropathy and a normal function of the hindfoot was not existent and will never be the case anyhow. As soon as there is any doubt about achieving a normal configuration of the hindfoot (in feet that are classified as C) in our institute commonly a triple arthrodesis is performed. The general goal of the surgery and the desire of the patient is that the foot becomes stable in a plantigrade position of the whole foot. Nowadays we recognize and appreciate the loss of strength of the calf muscles more adequately and for this reason in selected cases equinus is not corrected through Achillestendon lengthening, but by means of the triple arthrodesis (modification of Lambrinudi). Lengthening of the gastrocnemius usually has no adverse effect on the function of the calf muscles.

Upheaving the deepened first ray in addition to the triple fusion in order to end up with a correct alignment of the forefoot in relation to the hindfoot is of utmost importance. There is absolutely no need to combine this with a fasciotomy.

What can patients expect?

The expectations should be thoroughly discussed with the patient. Aspects that play a role are, for instance, pain, problems during activities of daily living, walking distance, conservative treatment options, age, profession, family situation, fatigue and other personal circumstances.

Based on review of the literature the Dutch RG conclude that patients may expect the following results of operative treatment:

1. a stable plantigrade foot
2. relieve or substantial decrease of biomechanically induced pain
3. improvement of balance control at standing and walking
4. improvement of shoe wear
5. no conclusive evidence exists that functional parameters like walking distance and walking speed will improve, problems as result of CMT in general persist.

The influence of age

Age affects decision-making concerning the operative techniques. Based on literature the above mentioned RG concludes that extra-articular bony and soft tissue procedures are preferable until the age of skeletal maturity (girls at the age of 12 and boys at the age of 14). When unavoidable for establishing a good result, then triple arthrodesis is not absolutely contra-indicated. Regular follow-up of young CMT patients in order to determine the progression of deformity and problems during rapid growth is advised.

LITERATUUR

1. Barton T, Winson I (2013) Joint sparing correction of cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease; what are the limits? *Foot Ankle Clin N Am* 18:673–688.
2. Beals TC, Nickisch F (2008) Charcot-Marie-Tooth disease and the cavovarus foot. *Foot Ankle Clin N Am* 13:259–274.
3. Breusch SJ, Wenz W, Döderlein L (2000) Function after correction of a clawed great toe by a modified Robert Jones transfer. *J Bone Joint Surg Br* 82:250–254.
4. Chan G, Sampath J, Miller F et al (2007) The role of the dynamic pedobarograph in assessing treatment of cavovarus feet in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Ped Orthop* 27:510–516.
5. Dreher T, Wolf SI, Heitzmann D, Fremd C, Klotz MC, Wenz W (2014) Tibialis posterior tendon transfer corrects the foot drop component of cavovarus foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am* 96:456–62.
6. Faldini C, Traina F, Nanni M et al. (2015) Surgical treatment of cavus foot in Charcot-Marie-Tooth Disease: A review of twenty-four cases: AAOS Exhibit Selection. *J Bone Joint Surg Am* 97:e30(1-10).
7. Hansen ST Jr (2000) *Functional Reconstruction of the Foot and Ankle*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
8. Hebl JR, Horlocker TT, Schroeder DR (2006) Neuraxial anesthesia and analgesia in patients with preexisting central nervous system disorders. *Anesth Analg*, 103:223–228.
9. Holmes JR and Hansen ST jr (1993) Foot and ankle manifestations of Charcot-Marie-Tooth disease. *Foot Ankle Int* 4:476-486.
10. Karlholm S, Nilsson U (1968) Operative treatment of the foot deformity in Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Orthop Scand* 39:101–106.
11. Krause FG, Iselin LD (2012) Hindfoot varus and neurologic disorders. *Foot Ankle Clin N Am* 17:39–56.
12. Leeuwesteijn AEEP, de Visser E, Louwerens JWK (2010) Flexible cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease treated with first ray proximal dorsiflexion osteotomy combined with soft tissue surgery: a short-term to mid-term outcome study. *Foot Ankle Surg* 16:142–147
13. Martyn CN, Hughes RA (1997) Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 62:310-8.
14. Metaxiotis D, Accles W, Pappas A, Döderlein L (2000). Dynamic pedobarography (DPB) in operative management of cavovarus foot deformity. *Foot Ankle Int* 21:935–947.
15. Miller GM, Hsu JD, Hoffer MM, Rentfro R (1982) Posterior tibial tendon transfer: a review of the literature and analysis of 74 procedures. *J Ped Orthop* 2:363–370.
16. Napiontek M, Pietrzak K (2015) Joint preserving surgery versus arthrodesis in operative treatment of patients with neuromuscular polyneuropathy: questionnaire assessment. *Eu J Orthop Surg Traumatol* 25:391–397.

17. Olney B (2000) Treatment of the cavus foot. Deformity in the pediatric patient with Charcot-Marie-Tooth. *Foot Ankle Clin* 5:305–315.
18. Ortiz C, Wagner E (2014) Tendon transfers in cavovarus foot. *Foot Ankle Clin N Am* 19:49–58
19. Roper BA, Tibrewal SB (1989) Soft tissue surgery in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Br* 71:17–20.
20. Roy DR, Al-Sayyad MJ (2001) Complications of surgery of the foot and ankle in hereditary neurologic disorders. *Clin Orthop Rel Res* 391:181–187.
21. Saltzman CL, Fehrlé MJ, Cooper RR et al (1999) Triple arthrodesis: twenty-five and forty-four-year average follow-up of the same patients. *J Bone Joint Surg Am* 81:1391–1402
22. Sammarco GJ, Taylor R (2001) Cavovarus foot treated with combined calcaneus and metatarsal osteotomies. *Foot Ankle Int* 22:19–30.
23. Santavirta S, Turunen V, Ylinen P et al (1993) Foot and ankle fusions in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Orthop Trauma Surg* 112:175–179.
24. Wagenaar FCBM, Louwerens JWK (2007) Technique tip: handling of the soft tissues of the anterior compartment in posterior tibial tendon transfer to the dorsiflexors proximal to the ankle joint. *Foot Ankle Int* 28:1204–1206.
25. Ward CM, Dolan LA, Bennett DL et al (2008) Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am* 90:2631–2642.
26. Wetmore RS, Drennan JC (1989) Long-term results of triple arthrodesis in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am* 71:417–422.
27. Wicart P (2012) Cavus foot, from neonates to adolescents. *Orthop Traumatol Surg Res* 98:813–828.
28. Yagerman SE, Cross MB, Green, DW, Scher DM (2012) Pediatric orthopedic conditions in Charcot – Marie – Tooth disease: a literature review. *Curr Opin Pediatr* 24:50–56.
29. Richtlijn Operatieve behandeling bij HMSN (richtlijndatabase FMS) 2018 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/operatieve_behandeling_bij_hmsn/operaties_aan_de_voeten_bij_hmsn.html

PIJN BIJ POLYNEUROPATHIE: MEER DAN EEN PILLETJE

B. de Greef, J. Verbunt

Neuropathische pijn wordt veroorzaakt door een beschadiging of aandoening van het somatosensorische zenuwstelsel (1). Dit komt in ongeveer 7-9% van de bevolking voor. Bij een polyneuropathie is pijn een veelvoorkomende klacht. Bij dunnevezelneuropathie is pijn één van de belangrijkste symptomen. De behandeling van neuropathische pijn in het algemeen is vergelijkbaar met de symptomatische behandeling van een pijnlijke neuropathie.

Dunnevezelneuropathie

Dunnevezelneuropathie (DVN) is een perifere neuropathie waarbij de dunne zenuwvezels, de dun gemyeliniseerde A δ -vezels en de ongemyeliniseerde C-vezels, zijn aangedaan. Deze zenuwvezels zorgen normaal gesproken voor de registratie van pijn en temperatuur. Patiënten met DVN ervaren hevige neuropathische pijn, vaak beginnend in de voeten en/of handen (2). Daarnaast kunnen patiënten ook last hebben van autonome klachten, zoals hartkloppingen, duizeligheid, maag- en darmklachten en droge ogen. Bij patiënten met een duidelijke klinische verdenking op DVN kan er met behulp van een huidbiopsie, voor de bepaling van de intra-epidermale zenuwdichtheid, de zekere diagnose DVN worden gesteld (2, 3). Tevens kan bij een typisch klinisch beeld een temperatuurdrempelonderzoek worden uitgevoerd, die de diagnose kan ondersteunen. DVN heeft een grote impact op de kwaliteit van leven (4). De minimale incidentie van DVN wordt geschat op 12/100.000 en de minimale prevalentie 53/100.000, echter dit is waarschijnlijk een onderschatting (5). Er worden verschillende aandoeningen beschreven die geassocieerd lijken te zijn met DVN, zoals diabetes mellitus, vitamine B12 tekort, immunologische aandoeningen en afwijkingen in de natriumkanalen (6). De huidige behandeling van DVN bestaat uit het behandelen van een eventueel onderliggende aandoening en symptoomvermindering. Medicamenteuze pijnbehandeling, zoals behandeling met antidepressiva of anti-epileptica, is echter vaak teleurstellend en kunnen vervelende bijwerkingen hebben (7). Ongeveer 50% van de patiënten heeft een vermindering van 50% van de pijn bij gebruik van deze medicatie.

Bio-psychosociaal model

Op basis van eerder onderzoek naar chronische pijn, weten we dat de mate waarin iemand zich beperkt voelt door pijnklachten vaak maar gedeeltelijk samenhangt met de ernst van het oorspronkelijke medische probleem. Met name in de chronische fase, spelen naast biomedische factoren (zoals de ernst van de DVN) óók psychosociale factoren een rol in de beperkingen die patiënten

ervaren. Zo bleek angst of pijn-gerelateerde vrees uit onderzoeken bij specifieke pijn een belangrijke beperkende factor te zijn. Specifieke angsten (angst voor bewegen of angst voor pijn) bleken, vooral in een chronische fase, met name bij mensen die catastrofale gedachten hebben, een belangrijke bijdrage te leveren aan de ervaren beperkingen in het dagelijks leven. Onderzoek op het gebied van chronische pijn bevestigt dat beperkingen door pijn te behandelen zijn, zeker als pijn gerelateerde angst een rol speelt en op deze manier kan de kwaliteit van leven worden verbeterd (8).

Nieuwe medicamenteuze behandelingen

Er wordt veel onderzoek verricht naar nieuwe mogelijke behandeling voor DVN gezien de teleurstellende huidige beschikbare behandelingen.

Lacosamide

De ontdekking van de rol van mutaties in de natriumkanalen bij DVN heeft een deur geopend naar meer gerichte specifieke behandelingsmogelijkheden. Lacosamide is een natriumkanalblokker welke op dit moment wordt gebruikt als behandeling bij epilepsie. Bij patiënten met DVN worden mutaties gevonden in de natriumkanalen Nav1.7, Nav1.8 en Nav1.9. Lacosamide blokkeert alleen de natriumkanalen Nav1.3, Nav1.7 en Nav1.8. Recent is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-geblindeerde cross-over studie uitgevoerd om het effect en veiligheid van lacosamide te onderzoeken bij patiënten met DVN op basis van een variant in Nav1.7 (9). Tijdens de behandelingsfase werd 2x per dag 200mg lacosamide of placebo gegeven. Hierbij is aangetoond dat in deze specifieke groep patiënten lacosamide een positief effect had op de pijn, op het slapen en op het algemeen welbevinden (10). Daarnaast bleek het medicijn veilig te zijn in gebruik. Ook worden er op dit moment studies uitgevoerd naar het effect en de veiligheid van selectieve natriumkanalblockers bij DVN.

Ondanks dat een aantal aandoeningen geassocieerd lijken te zijn met DVN, wordt in ongeveer 50% van de patiënten geen onderliggende aandoening gevonden. In deze gevallen is het dan ook niet mogelijk om gericht te behandelen.

Intraveneuze immunoglobulinen

Verschillende aandoeningen worden geassocieerd met DVN, zoals sarcoïdose en de ziekte van Sjögren (6). Daarnaast worden antistoffen en inflammatoire afwijkingen van de zenuwen beschreven bij patiënten met DVN. Het is daarom niet ondenkbaar dat ook bij idiopathische DVN immunologische processen een rol spelen. Bij verschillende immuun-gemedieerde polyneuropathieën, zoals chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), is een behandeling met intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) effectief. Ook in kleine studies met patiënten met DVN en erythermalgie lijkt de behandeling een

pijnvermindering te geven. Om deze redenen is in het Maastricht UMC+ een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie gestart met IVIg bij patiënten met idiopathische DVN (op basis van een afwijkend huidbiopt) (11). Er zullen 60 patiënten deelnemen aan de studie, waarvan de helft placebo zal krijgen en de andere helft IVIg. Patiënten worden opgeladen met 2g/kg lichaamsgewicht IVIg, verspreid over 2 opeenvolgende dagen. Daarna zal er elke 3 weken een infuus worden gegeven met 1g/kg lichaamsgewicht, gedurende 3 maanden. Vervolgens zullen patiënten nog 3 maanden worden gevolgd. Het primaire doel is het meten van het effect van IVIg op pijn, maar ook wordt gekeken naar het effect op functionaliteit, slapen, algeheel welbevinden en de veiligheid. Tenslotte zal worden gekeken of een effect zichtbaar is op de dunne zenuwvezels zelf door middel van cornea confocale microscopie (CCM). Hoe IVIg precies werkt en eventueel zal werken bij DVN is nog onduidelijk. De resultaten van deze studie worden verwacht in het najaar van 2019.

Revalidatiemogelijkheden

Voor DVN weten we nog niet precies hoe we het onderliggende mechanisme voor beperkingen in het dagelijks leven kunnen verklaren. Deze informatie is van groot belang, omdat het de mogelijkheid geeft, juist de mensen die het meest beperkt worden door DVN gericht te helpen, en zo hun kwaliteit van leven te verhogen. Alhoewel de oorspronkelijke oorzaak van DVN uiteraard duidelijk verschilt van andere pijnsyndromen zou men kunnen veronderstellen dat het omgaan met pijn in een situatie van onbehandelbare persisterende pijn bij DVN raakvlakken heeft met andere pijnsyndromen. Onderzoek bij verschillende pijnsyndromen (zoals chronische lage rugklachten, posttraumatische nekpijn en complex regionaal pijnsyndroom) laat zien dat exposure in vivo therapie een effectieve behandeling is om de impact van pijn-gerelateerde angst te behandelen (12-14). Exposure behandeling wordt gekenmerkt door systematische en herhaalde blootstelling aan gevreesde stimuli: bewegingen, activiteiten en/of sensaties, om angst te activeren. Door het verminderen van de gepercipieerde schadelijkheid van activiteiten, leidt exposure behandeling tot een verbetering in de functionele mogelijkheden en de kwaliteit van leven van patiënten met chronische pijn syndromen en aan pijn-gerelateerde vrees. De exacte onderlinge relatie tussen de verschillende angstcomponenten die bij DVN spelen, is echter op dit moment nog niet te duiden en verder onderzoek lijkt dan ook van belang om te komen tot een op maat gesneden behandeling.

LITERATUUR

1. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5.
2. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies-advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(7):369-79.
3. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*. 2010;33(10):2285-93.
4. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle & nerve*. 2014;49(3):329-36.
5. Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*. 2013;81(15):1356-60.
6. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy - a large cohort study and review of the literature. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2018;25(2):348-55.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*. 2015;14(2):162-73.
8. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:CD007407.
9. de Greef BT, Merkies IS, Geerts M, Faber CG, Hoeijmakers JG. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide in patients with gain-of-function Nav1.7 mutation-related small fiber neuropathy: study protocol of a randomized controlled trial-the LENSS study. *Trials*. 2016;17(1):306.
10. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M, Oakes M, Church TJE, Waxman SG, et al. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fiber neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain*. 2018;Accepted.
11. de Greef BT, Geerts M, Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS. Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):330.
12. de Jong JR, Vangronsveld K, Peters ML, Goossens ME, Onghena P, Bulte I, et al. Reduction of pain-related fear and disability in post-traumatic neck pain: a replicated single-case experimental study of exposure in vivo. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2008;9(12):1123-34.
13. Leeuw M, Goossens ME, van Breukelen GJ, de Jong JR, Heuts PH, Smeets RJ, et al. Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: results of a randomized controlled trial. *Pain*. 2008;138(1):192-207.

14. den Hollander M, Goossens M, de Jong J, Ruijgrok J, Oosterhof J, Onghena P, et al. Expose or protect? A randomized controlled trial of exposure in vivo vs pain-contingent treatment as usual in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*. 2016;157(10):2318-29.

SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN

- dr. U.A. Badrising, neuroloog, LUMC
- dr. M. Bakkers, neuroloog, SJG Weert
- mw. dr. N.A.M.E. van der Beek, neuroloog, Erasmus MC
- dr. M.A. van Es, neuroloog, UMC Utrecht
- mw. drs B.T.A. de Greef, promovendus, Maastricht UMC+
- mw. dr. J.G.J. Hoeijmakers, neuroloog, Maastricht UMC+
- dr. W.G.M. Janssen, revalidatiearts, Erasmus MC
- mw. dr. A.J. van der Kooi, neuroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC
- mw. dr. E.T. Kruitwagen-van Reenen, revalidatiearts, UMCU Utrecht
- prof. dr. J.B.M. Kuks, neuroloog, UMC Groningen
- dr. J.W.K. Louwerens, orthopedisch chirurg, Sint Maartenskliniek Nijmegen
- prof. dr. S.M. van der Maarel, geneticus, LUMC
- mw. dr. N.C. Notermans, neuroloog, UMC Utrecht
- dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMCU Utrecht
- dr. J. Raaphorst, neuroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC
- dr. C.G.J. Saris, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Radboudumc
- prof. dr. J.H. Veldink, neuroloog, UMCU Utrecht
- mw. prof. dr. J.A.M.C.F. Verbunt, revalidatiearts Maastricht UMC+ en Adelante
- dr. C. Verhamme, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC
- mw. dr. N.B.M. Voet, revalidatiearts, Radboudumc/Klimmendaal