

SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN**

“BEHANDELING & BIJWERKINGEN”

**Vrijdag 10 januari 2020
Amsterdam**

Onder redactie van:

Dr. Christiaan Saris (voorzitter)

Dr. Umesh Badrising

Dr. Mayenne Bakkers

Dr. Nadine van der Beek

Dr. Michael van Es

Dr. Janneke Hoeijmakers

Dr. Nicolette Notermans

Dr. Joost Raaphorst

Dr. Nicole Voet

Dr G.J. van Hoytema Stichting
(www.hoytemastichting.nl)

Alle rechten zijn voorbehouden aan de Dr G.J. van Hoytema Stichting.

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 de Dr G.J. van Hoytema Stichting, De Veldmaat 5, 7522 NM ENSCHEDE

INHOUDSOPGAVE

	Pag.
Programma	6
Spierziekten Centrum Nederland	9
Polyneuropathie richtlijn, aanpak geperfectioneerd <i>Marijke Eurlings en Alexander Francken</i>	11
Biologicals en statines – “elk voordeel heb zijn nadeel” <i>Dieta Brandsma en Joost Raaphorst</i>	23
FSHD: diagnostiek en aanstaande trials <i>Nienke van der Stoep en Nicol Voermans</i>	31
ALS: bulbaire klachten, gewichtsverlies en sondes (PEG en PRG) <i>Esther Kruitwagen, Arwin Ramcharan en Michael van Es</i>	51
Toepassing IVIG bij neuromusculaire ziekten <i>Christa Walgaard en Filip Eftimov</i>	59
Sprekers, voorzitters en commissieleden	69

PROGRAMMA

Vrijdag 10 januari 2020

08.45

Ontvangst en registratie

Voorzitter: Christiaan Saris

09.30

Opening

Christiaan Saris

09.35

Polyneuropathie richtlijn, aanpak geperfectioneerd

Marijke Eurelings, Alexander Vrancken

10.10

Biologicals en statines – “elk voordeel heb zijn nadeel”

Dieta Brandsma, Joost Raaphorst

10.45

Koffiepauze

11.15

Neuromusculair nieuws – spier nieuws

Janneke Hoeijmakers, Remco Timmermans

11.35

FSHD: diagnostiek en aanstaande trials

Nienke van der Stoep, Nicol Voermans

12.10

Neuromusculair nieuws – zenuw nieuws

Saskia Lassche, Annerieke van Groenestijn

12.30

Lunch

Voorzitter: Nicole Voet

13.30

**Uitreiking Prinses Beatrix Spierfonds Jaarprijs
Neuromusculaire ziekten 2020 en voordracht
prijswinnaar**

- 14.10 **ALS: bulbaire klachten, gewichtsverlies en sondes (PEG en PRG)**
*Esther Kruitwagen, Arwin Ramcharan,
Michael van Es*
- 14.45 **Theepauze**
- 15.10 **Toepassing IVIG bij neuromusculaire ziekten**
Christa Walgaard, Filip Eftimov
- 15.45 **Neuromusculaire quiz**
Perry van Doormaal, Nicole Voet
- 16.35 **Sluiting**
Umesh Badrising
- 16.45 uur **Informele bijeenkomst**

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 subsidie landschap 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. Dit jaar doen we het niet zonder de ondersteuning en goede zorg van de Dr G.J. van Hoytema Stichting en samenwerking met Prinses Beatrix Spierfonds.

POLYNEUROPATHIE

Alexander Vrancken en Marijke Eurelings

We bespreken hier de recent uitgekomen richtlijn polyneuropathie. De richtlijn heeft betrekking de diagnostiek naar de oorzaak van subacute en chronische polyneuropathie.

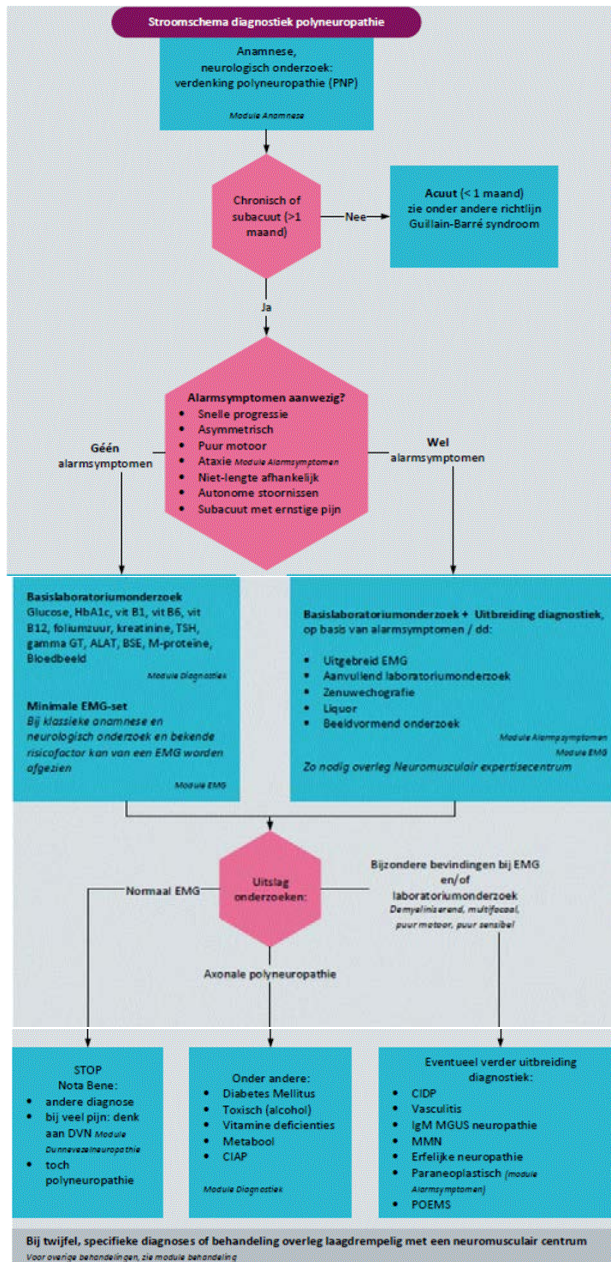
Een polyneuropathie is een symmetrische aandoening van meerdere perifere zenuwen, gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig zijn. Polyneuropathie is een klinische diagnose die met EMG bevestigd en nader onderverdeeld kan worden in een axonale of demyeliniserende polyneuropathie. De meeste polyneuropathieën geven zowel sensibele als motorische klachten en bevindingen. Echter, een polyneuropathie kan ook enkel sensibele of enkel motorische betrokkenheid geven. Dit laatste is meestal een alarmsymptoom. In uitzonderlijke gevallen kan een polyneuropathie ook in asymmetrisch of multifocaal zijn. Bij een polyneuropathie die subacut optreedt ontstaan er duidelijke klachten, verschijnselen en beperkingen tussen de één en de drie maanden. Voorbeelden van een subacute polyneuropathie zijn paraneoplastische neuropathie (Zis, 2017), vasculitis neuropathie (Collins, 2017, Gwathmey 2017) of chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) (Reynolds, 2013). Het is belangrijk een subacute polyneuropathie te herkennen, omdat deze vaak oorzakelijk behandeld kan worden. Er moet bij een subacute polyneuropathie vrijwel altijd van het standaard flowdiagram afgeweken worden en extra diagnostiek worden verricht (zie stroomdiagram). Bij chronische polyneuropathie ontstaan de klachten, verschijnselen en de beperkingen in een periode langer dan drie tot zes maanden, zoals bijvoorbeeld bij chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) (Visser, 2013).

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Anamnese en neurologisch onderzoek
- Alarmsymptomen
- Diagnostiek polyneuropathie
- Diagnostiek EMG
- Indicatie EMG
- Criteria waaraan een EMG moet voldoen
- Onderscheid EMG demyeliniserende polyneuropathie
- Identificatie inflammatoire polyneuropathieën met echo
- Behandeling
- Dunnevezelneuropathie
- Organisatie van zorg

Tijdens het symposium zal ingegaan worden op de volgende vragen:

- **Wat zijn alarmsymptomen?**
- **Is bij een bekende oorzaak PNP verdere diagnostiek noodzakelijk?**
- **Wanneer draagt EMG bij aan diagnostiek en welk onderzoek moet worden uitgevoerd?**
- **Hoe dient de zorg rondom een patiënten met een polyneuropathie te worden georganiseerd**



Alarmsymptomen

In de richtlijn wordt geadviseerd om verder onderzoek te doen bij een beeld van (poly)neuropathie met een of meerdere van de volgende alarmsymptomen of kenmerken:

- snelle progressie (vier weken tot zes maanden)
- asymmetrie
- puur motorisch of motorisch dominant
- ataxie
- niet-lengte afhankelijke verdeling
- autonome stoornissen vroeg in het beloop
- ernstige pijn

Tabel 1 uit de richtlijn geeft een overzicht van de alarmsymptomen en een differentiaaldiagnose. Tabel 2 uit de richtlijn geeft een overzicht van een aantal behandelbare oorzaken van polyneuropathie, waarbij alarmsymptomen kunnen voorkomen.

Tabel 1. Belangrijkste alarmsymptomen bij polyneuropathie en bijbehorende definitie en differentiaaldiagnose. Alleen de belangrijkste alarmsymptomen zijn uitgewerkt, de lijst met mogelijke alarmsymptomen is veel uitgebreider.

Alarmsymptoom	Differentiaaldiagnose
Snelle progressie Progressie van 4 weken tot 6 maanden leidend tot beperkingen bij het lopen of tot vaardigheidsstoornissen aan de armen.	(subacut) CIDP POEMS IgM-neuropathie bij hematologische maligniteit vasculitis-neuropathie paraneoplastische neuropathie neuropathie in het kader van systeemaandoening zoals sarcoidose, toxische neuropathie (chemotherapeutica, arseen, thallium, organofosfaat) neuropathie in het kader van porfyrie beriberi Vitamine b12 deficiëntie (o.a. lachgas) Denk ook aan: myelopathie of cauda syndroom, leptomenigeale metastasering, hypofosfatemie, hypermagnesiemie

<p>Asymmetrie Duidelijke asymmetrie in het beloop van het ontstaan van neurologische uitval en/of neurologisch onderzoek die wijst op betrokkenheid van meerdere zenuwen (multipel mononeuropathie)</p>	<p>vasculitis neuropathie multifocale CIDP (Lewis-Sumner syndroom of MADSAM) MMN multipel drukneuropathie hereditaire drukneuropathie neuropathie in het kader van sarcoïdose neuropathie in het kader van amyloïdose multipel mononeuropathie in het kader van IgG-4-gerelateerde ziekte neuropathie in het kader van cryoglobulinemie lepra lues HIV TNF-alfa blokkers. Denk ook aan: (radiculo)plexopathie, polyradiculopathie.</p>
<p>Puur motorisch of motor predominant Krachtverlies met geen of weinig sensibele afwijkingen bij het neurologisch onderzoek.</p>	<p>motorische CIDP MMN neuropathie in het kader van thyreotoxicose neuropathie in het kader van hyperparathyreoïdie toxisch (lood, dapson, nitrofurantoïne) Denk ook aan: voorhoornaandoeningen, spierziekten en aan myasthene syndromen.</p>
<p>Ataxie Uitgesproken gnostische stoornissen bij relatief gespaarde vitale sensibele.</p>	<p>paraneoplastische neuropathie (anti-Hu) neuropathie in het kader van vitamine-B12-, foliumzuur- en vitamine-E-deficiëntie paraproteïnemische neuropathie (anti-MAG) CIDP toxisch (amiodarone, cisplatinum, zink) Friedreichse ataxie Spinocerebellaire ataxie Denk ook aan: cerebellaire syndromen en myelopathie.</p>

<p>Niet lengte-afhankelijke verdeling van klachten Afwijkend patroon van sensibele of motorische afwijkingen met bij het neurologisch onderzoek proximaal > distaal of armen > benen</p>	<p>CIDP POEMS paraproteïnemische neuropathie neuropathie in het kader van amyloïdose paraneoplastische neuropathie neuropathie in het kader van M. Sjögren toxisch (hexane, arsenic, amiodarone, cisplatinum, bortezomib)</p>
<p>Autonome stoornissen vroeg in het beloop Duidelijk autonome klachten en verschijnselen bij anamnese of neurologisch onderzoek. Voorbeelden zijn orthostatische hypotensie, hartritme stoornissen, diarree en potentiële stoornissen.</p>	<p>diabetes mellitus alcohol amyloïdose (verworven en genetisch) porfyrie paraneoplastische polyneuropathie neuropathie in het kader van M. Sjögren HSAN paraproteïnemische neuropathie Denk ook aan: botulisme, Lambert Eaton syndroom, puur autonoom falen</p>
<p>Ernstige pijn Pijn is een veel voorkomend symptoom bij polyneuropathie, ernstige pijn is echter ook kenmerkend voor sommige specifieke oorzaken van polyneuropathie en kan derhalve in bepaalde gevallen als een larmsymptoom worden beschouwd.</p>	<p>diabetes mellitus alcohol vasculitis neuropathie paraneoplastisch (anti-Hu) amyloïdose sarcoïdose cryoglobulinemie dunnevezelneuropathie</p>

Afkortingen: CIDP: chronische inflammatoire demyeliniserende neuropathie; MMN: multifocale motorische neuropathie; POEMS: polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonale antistoffen en huidveranderingen; HNPP: hereditary neuropathy and liability for pressure palsy. MADSAM: multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy; HSAN: Hereditary sensory and autonomic neuropathy

Tabel 2:

Kenmerken van behandelbare oorzaken van polyneuropathie, waarbij alarmsymptomen kunnen voorkomen. Of het noodzakelijk is dit aanvullend onderzoek aan te vragen, wordt in belangrijke mate gestuurd door het voorkomen van alarmsymptomen bij de anamnese en het algemeen lichamelijk onderzoek.

	Kenmerken	Aanvullend onderzoek
Diabetes mellitus	Langzaam progressief, vooral sensibel, pijn, autonome stoornissen later in beloop. Minder vaak voorkomende vorm: radiculoplexoneuropathie (vaak diabetische plexopathie genoemd); Snel progressieve, asymmetrische pijnlijke multiple mononeuropathie	Glucose nuchter, Hb1Ac.
CIDP	Proximale en distale betrokkenheid; gnostische stoornissen, areflexie, geen of weinig autonome stoornissen	Laboratorium volgens PNP-protocol, uitgebreid EMG. Ondersteunend (optioneel): echo zenuwen, liquor onderzoek, MRI plexus
Vasculitis	Asymmetrie (multiële mononeuropathie of asymmetrische polyneuropathie), pijn, snel progressief. Afhankelijk van type vasculitis betrokkenheid van andere organen (o.a. huid, longen, neus, nieren)	Afhankelijk van klinische verdenking, o.a.: ANCA, ANA-cascade, BSE, eosinofielen, monoclonaal eiwit, cryoglobuline, hepatitis-B-en-C-serologie, eiwit in urine. Laagdrempelig consult internist met vraagstelling betrokkenheid andere orgaansystemen en/of onderliggende auto-immuun aandoening of infectie. Overweeg zenuwbiopsie (en spierbiopsie) in expertisecentrum

Sarcoïdose	Asymmetrie, pijn, betrokkenheid andere organen (o.a. long, huid, gewrichten, spieren, ogen).	ACE, lysozyme, soluble interleukine-2 receptor (alle beperkte sensitiviteit) CT-thorax, eventueel PET-CT. Weefsel diagnose: consult longarts, reumatoloog, dermatoloog. Overweeg zenuwbipt en/of spierbipt in expertisecentrum.
Paraneoplastisch	Pijn, autonome stoornissen, ataxie, snel progressief, kan asymmetrisch zijn (neuronopathie)	Paraneoplastische antistoffen. Gericht onderzoek naar tumor indien aanwijzingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek. Eventueel PET-CT.
Paraproteïnemie	Ataxie, gnostische stoornissen op de voorgrond, relatief snelle progressie, tremor. Meerdere fenotypes mogelijk.	Monoclaal eiwit, in bloed en urine. Bij IgM paraproteïne anti-MAG-antistoffen. Consult hematoloog. Bij snelle progressie liquor, fenotypering
Amyloïdose	Pijn, autonome stoornissen, positieve familieanamnese afhankelijk van type, kan asymmetrisch zijn, demyeliniserende kenmerken op EMG mogelijk	Monoclaal eiwit, ratio vrije lichte ketens, Bence-Jones eiwit in urine Consult hematologie Op indicatie DNA-diagnostiek, zenuwbipt
Alcohol	Pijnlijk, autonome stoornissen	Vitamine B1, leverfuncties
Vitamine B12 deficiëntie	Gnostische stoornissen, eventueel piramidebaanverschijnselen, proximale en distale zwakte demyeliniserende kenmerken op EMG mogelijk	Vitamine B12, foliumzuur. Bij piramidebaanverschijnselen MRI myelum overwegen.

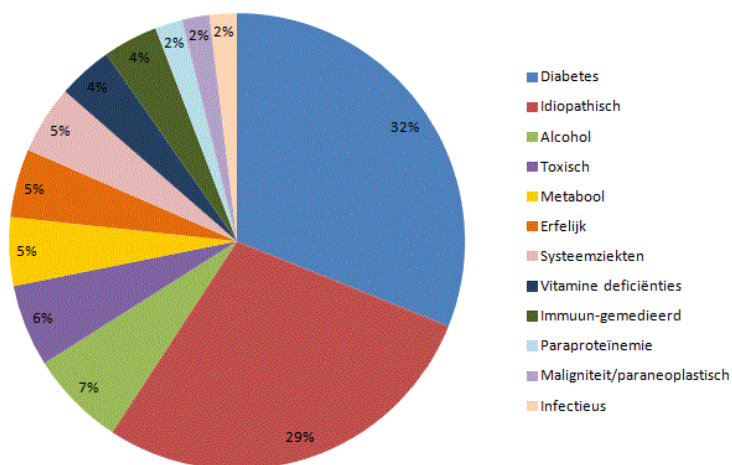
Afkortingen: ANCA: anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies; ANA: antinuclear antibodies; CIDP: chronische inflammatoire demyeliniserende neuropathie

Oorzaken polyneuropathie

Het basis laboratoriumonderzoek voor een chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen bestaat uit:

- Glucose, HbA1c
- GammaGT en ALAT
- Vitamine B1, vitamine B6, vitamine B12 en foliumzuur
- Creatinine
- TSH
- BSE
- M-proteïne (door middel van immunofixatie)
- Volledig bloedbeeld (hemoglobine, leukocyten, erythrocyten, trombocyten)

In tegenstelling tot de richtlijn uit 2005, is het advies in de richtlijn polyneuropathie 2019 om bij elke patiënt met een chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen eenmalig het basis laboratoriumonderzoek te verrichten, zelfs wanneer een patiënt al een bekende oorzaak of risicofactor heeft. Er wordt bij ongeveer 9% van de patiënten met een chronische polyneuropathie meer dan één mogelijke oorzaken gevonden voor de polyneuropathie. Diabetes mellitus, overmatig alcoholgebruik, vitaminedeficiënties worden het vaakst gevonden in combinatie met nog een andere risicofactor. Om die reden is ervoor gekozen te adviseren bij iedere patiënt met een nieuw gediagnosticeerde chronische polyneuropathie laboratoriumonderzoek te verrichten, ondanks de hogere kosten die dit met zich meebrengt. Het is niet nodig bepalingen uit het basis laboratoriumonderzoek te herhalen indien dit bijvoorbeeld al door de huisarts of internist is verricht.



Figuur 1 A. Verdeling van oorzaken van polyneuropathie in Nederland

Zenuwgeleidingsonderzoek (EMG)

De richtlijn adviseert om een EMG te verrichten bij een polyneuropathie met alarmsymptomen of wanneer de oorzaak niet duidelijk is.

Meestal is het niet nodig een EMG te verrichten bij een patiënt met:

- een distaal symmetrische sensibele polyneuropathie beperkt tot de voeten/onderbenen
- een karakteristieke distaal symmetrische polyneuropathie die past bij de onderliggende oorzaak

Verricht bij verdenking op een chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen, waarbij elektrofysiologische ondersteuning nodig is, tenminste het volgende zenuwgeleidingsonderzoek:

- motorische geleiding van n. ulnaris of n. medianus
- sensibele geleiding van n. radialis, of n. ulnaris of n. medianus
- motorische geleiding van n. peroneus en n. tibialis
- sensibele geleiding van n. suralis

Meet voor aanvang van het EMG-onderzoek de huidtemperatuur van pols en enkel. Warm de ledematen adequaat op indien de huidtemperatuur van pols of enkel lager is dan 32 graden Celsius.

Vermeld in het EMG-verslag per ledemaat de huidtemperatuur bij aanvang van het zenuwgeleidingsonderzoek. Als opwarmen niet mogelijk is, vermeld dan in het EMG-verslag de huidtemperatuur en de ongecorrigeerde waarden van het zenuwgeleidingsonderzoek.

Verwijs naar een centrum met optimale opwarmingsmogelijkheden als er twijfel blijft bestaan over de interpretatie van het EMG vanwege suboptimale temperatuursomstandigheden.

Verricht een uitgebreider EMG, wanneer een verworven subacute of chronische demyeliniserende polyneuropathie wordt overwogen, op grond waarvan met voldoende zekerheid een uitspraak gedaan kan worden of de bevindingen voldoen aan de elektrodiagnostische criteria van de EFNS/PNS (Van den Bergh, 2010). Hierbij is voldoende ervaring in de uitvoering en interpretatie noodzakelijk.

Organisatie van Zorg bij polyneuropathie

In de diagnostische fase is het volgens de richtlijn bij patiënten bekend met diabetes mellitus, chronisch alcoholmisbruik, of behandeling met cytostatica, die klachten ontwikkelen van een polyneuropathie, niet altijd nodig om een neuroloog te raadplegen. De huisarts/internist/oncoloog herkent deze klachten doorgaans en kan de diagnose polyneuropathie stellen.

De richtlijn adviseert om alle patiënten met verdenking polyneuropathie bij wie geen oorzaak bekend is, naar de neuroloog te verwijzen en ook om naar een neuroloog te verwijzen indien er twijfel is aan de diagnose polyneuropathie.

Raadpleeg een neuromusculair expertisecentrum bij alarmsymptomen of zeldzame vormen van een polyneuropathie.

In de behandel fase adviseert de richtlijn om patiënten met een inflammatoire polyneuropathie naar een ter zake kundig neuroloog of expertisecentrum te verwijzen voor behandeling.

Andere (para)medici worden op indicatie betrokken.

De richtlijn adviseert om bij vragen over de diagnose, behandeling of bij complexe problematiek de neuromusculaire expertisecentra of in het bijzonder de expertisecentra voor polyneuropathieën te raadplegen. Zie <https://www.spierziekten.nl/zorgwijzer/> voor adressen.

Wijs de patiënt met een polyneuropathie na diagnose en tijdens behandeling op het bestaan van patiëntenverenigingen voor voorlichting, lotgenotencontact, patiëntenparticipatie in onderzoek en belangenbehartiging.

Literatuur:

- CBO-Richtlijn Polyneuropathie 2019.
- Callaghan BC, Kerber KA, Banerjee M, Feldman EL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A, Longwell P, Lisabeth LD. The evaluation of distal symmetric polyneuropathy: utilisation and expenditures by community neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):113-4.
- Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2017 Dec;6(2):143-151. doi: 10.1007/s40122-017-0076-3
- Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr 27;13(5):302-316.
- Gwathmey KG. Sensory Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Oct;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1411-1436.
- Reynolds J, Sachs G, Stavros K. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): Clinical Features, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *R I Med J* (2013). 2016 Dec 1;99(12):32-35.
- Visser NA1, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):817-22.
- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):356-63.

BIOLOGICALS EN STATINES: ELK VOORDEEL HEB ZIJN NADEEL

Dieta Brandsma en Joost Raaphorst

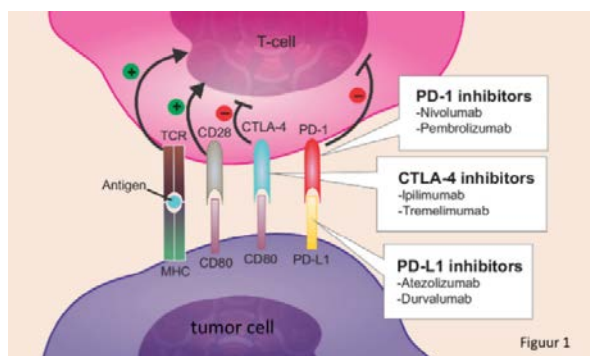
Met de introductie van effectieve medicamenten binnen de oncologie (biologicals) zijn er ook nieuwe bijwerkingen in de kliniek geïntroduceerd. Het is belangrijk om als behandelend arts alert te zijn op de (neuromusculaire) bijwerkingen van deze middelen. De bijwerkingen van statines zijn al langer bekend en kunnen variëren tussen onschuldige spierpijn tot ernstige zwakte bij een necrotiserende myopathie.

Biologicals

Onder biologicals in de geneeskunde worden geneesmiddelen verstaan die bestaan uit natuurlijke eiwitten, die ziekteprocessen kunnen beïnvloeden. Dit zijn bijvoorbeeld antilichamen, cytokines, synthetische peptiden of fragmenten van eiwitten. De meest effectieve biologicals binnen de oncologie zijn tyrosinekinase remmers die specifieke signaaleiwitten in tumorcellen remmen, en antilichamen tegen immuuncheckpointeiwitten (immuuntherapie). In deze presentatie zal de nadruk liggen op de neuromusculaire bijwerkingen van antilichamen tegen immuuncheckpointeiwitten die gebruikt worden in de oncologie.

Immuuntherapie in de oncologie heeft de afgelopen 10 jaar een hoge vlucht genomen. Deze behandeling stimuleert het immuunsysteem zodat deze zich effectief kan richten tegen tumorcellen.

Dit in tegenstelling tot de immunosuppressiva die gebruikt worden bij diverse auto-immuun ziekten (zoals myasthenia gravis of CIDP) om het immuunsysteem te onderdrukken. Behandelingen met antilichamen tegen de immuuncheckpointeiwitten die momenteel in de kliniek ingezet worden, zijn antilichamen tegen CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) of PDL-1 (atezolizumab, durvalumab). Zie ook figuur 1.



Tumorcellen die in het lichaam ontstaan, zullen in de regel proberen te ontsnappen aan het immuunsysteem. De interactie tussen immuuncheckpointeiwitten op de tumorcelmembraan (PDL-1) en de T-cel membraan (PD-1 en CTLA-4) leidt hierin tot inhibitie van de T-cel respons richting de tumorcel. Blokkade van deze interactie met antilichamen tegen immuuncheckpointeiwitten stimuleert de T-cel respons richting tumorcellen. Deze vorm van immuuntherapie heeft geleid tot een significante verbetering van de overleving van verschillende patiëntengroepen, zoals bijv. van gemetastaseerd melanoom, longcarcinoom, niercelcarcinoom en m. Hodgkin.

Stimulatie van het immuunsysteem met antilichamen tegen immuuncheckpointeiwitten kan echter ook tot auto-immuun effecten leiden. Auto-immuunreacties tegen huid, dikke darm, hypofyse, lever of longen komen het meest frequent voor (10-30% bij monotherapie; 55% bij combinatietherapie).

Neurologische auto-immuun bijwerkingen treden op bij 1-5% van de patiënten na monotherapie (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) en bij 12% van de patiënten na combinatietherapie (nivolumab + ipilimumab).

Zowel centrale als perifere neurologisch bijwerkingen kunnen optreden, waarbij de perifere bijwerkingen waarschijnlijk frequenter zijn. Centraal neurologische bijwerkingen zijn: aseptische meningo-encephalitis, intracerebrale demyelinisatie, PRES (posterieur reversibel encephalopathie syndroom) en myelitis transversa. Perifeer neurologische (= neuromusculaire) bijwerkingen zijn: demyeliniserende polyradiculoneuropathie, myasthenia gravis en myositis.

Neurologische bijwerkingen treden vaak binnen 3 maanden na starten van de immuuntherapie op en de symptomen zijn in de regel binnen enkele dagen progressief. In ongeveer 50% van de patiënten zijn er bijkomende systemische bijwerkingen, zoals bijv. hepatitis, dermatitis of colitis.

Myositis is de meest beschreven neuromusculaire bijwerking van immuuntherapie. Er is vaak proximale spierzwakte en spierpijn. Axiale zwakte komt bij meer dan twee derde van de patiënten voor en een dropping head bij ongeveer 40%. De helft van de patiënten heeft oculaire symptomen; ditzelfde geldt voor faciale zwakte en bulbaire symptomen. 20% van de patiënten heeft koorts.

Bij verdenking op een immuuntherapie gerelateerde myositis is het advies een serum CK te bepalen (en evt. een spierbiopt te doen). Een cardiomyositis kan optreden en deze kent een hoge mortaliteit (40%). Ter beoordeling van een eventueel aanwezige cardiomyositis zijn een ECG en troponine, CK-MB bepaling in bloed geïndiceerd.

Er zijn diverse case series beschreven van patiënten met een acute of chronische *demyeliniserende polyradiculoneuropathie* door immuuntherapie. Vaak is er sprake van radicaire pijn en sensomotore uitval van de benen en armen.

Hersenzenuwitval en/of autonome verschijnselen kunnen optreden. Het advies is om een MRI-wervelkolom met contrast en een lumbaalpunctie te verrichten om leptomeningeale metastasen en een infectieuze oorzaak uit te sluiten. In de liquor worden vaak een verhoogd eiwit en lymfocyttaire pleiocytose (50%) gezien bij een demyeliniserende polyradiculoneuropathie door immuuntherapie. Overlijden door respiratoir falen is beschreven.

Myasthenia gravis is de derde beschreven neuromusculaire bijwerking van immuuntherapie. Bij een deel van de patiënten worden antilichamen tegen acetylcholinereceptoren in het serum gevonden. Dit zou kunnen betekenen dat een tot dan toe latent aanwezig, subklinisch paraneoplastisch syndroom door immuuntherapie symptomatisch kan worden. *Myasthenia gravis* en myositis kunnen tegelijkertijd optreden. Overlijden door respiratoir falen is beschreven.

De *behandeling* van neuromusculaire bijwerkingen van immuuntherapie bestaat uit het stoppen van de immuuntherapie en bij matig-ernstige symptomen de start van prednison 1mg/kg oraal. De prednison kan in de regel binnen 4-8 weken weer worden afgebouwd. Bij (progressie naar) ernstige symptomen wordt prednison 2mg/kg oraal gestart en zullen 2^e lijns immuunsuppressiva, zoals tacrolimus, mycophenolaat, infliximab, intraveneus immuunglobuline of plasmaferese worden overwogen. Er is geen specifiek advies wat betreft de keuze van het 2^e lijns immunosuppressivum. *Myasthenia gravis* wordt daarnaast ook vaak symptomatisch behandeld met pyridostigmine.

De kans op volledig herstel van neurologische bijwerkingen door immuuntherapie varieert van 40-70% (neuromusculaire bijwerkingen: 50%). De mediane duur tot herstel is ongeveer tien weken.

Bij (matig-)ernstige bijwerkingen vindt geen herstart van de immuuntherapie plaats. Patiënten die moeten stoppen met de immuuntherapie door bijwerkingen hebben waarschijnlijk een betere tumorrespons en overleving (mediaan > 3 jaar) dan patiënten zonder bijwerkingen. Dit betekent dat intensieve zorg en revalidatie bij patiënten met neurologische bijwerkingen van immuuntherapie aangewezen is.

Statines

Statines verlagen de kans op hart- en vaatziekten, zijn over het algemeen veilig en hebben een acceptabel bijwerkingenprofiel. Een recente meta-analyse bevestigde dat lichte spierklachten, zoals myalgie, voorkomen bij ongeveer hetzelfde aantal personen dat behandeld wordt met statines als degenen die placebo kregen. In

zeldzame gevallen, bij ongeveer 1 van de 10.000 behandelde personen per jaar veroorzaken statines ernstige spierschade, met zwakte en een verhoogd creatinekinase (CK). De meeste van dergelijke patiënten herstellen spontaan na staken van de statine. In zeldzame gevallen ontwikkelt zich een immuungemedieerde myopathie tijdens een behandeling met statines; deze aandoening wordt gekenmerkt door spierzwakte, necrose in het spierbiopt en aanwezigheid van auto-antilichamen tegen 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A (HMG-CoA) reductase (anti-HMG-coA). Hieronder worden de klinische kenmerken, diagnose en behandeling van statine-geassocieerde necrotiserende myopathie beschreven. Hierna volgen enkele praktische tips ten aanzien van neuromusculaire bijwerkingen van statines. Deze syllabustekst beschrijft alleen *spierklachten* als bijwerkingen van statines: recent Nederlands onderzoek kon een eerder vermoede associatie tussen statinegebruik en een polyneuropathie niet bevestigen.⁶

Statine-geassocieerde necrotiserende myopathie¹

Epidemiologische en klinische kenmerken

Statine-geassocieerde necrotiserende myopathie is een zeldzame bijwerking van statines. De incidentie ervan is niet met zekerheid bekend, maar het komt naar schatting voor bij ongeveer 2 of 3 van elke 100.000 met statines behandelde patiënten.⁷ De myopathie kan zeer snel na de start van statinetherapie optreden, maar ook zijn patiënten bekend die na jaren behandeling met een statine symptomen krijgen zoals moeilijk opstaan uit een stoel, traplopen of het tillen van zware objecten, al dan niet met spierpijn. Dan moet overwogen worden dat een ander medicijn dat na de statine gestart is en de afbraak van statines beïnvloedt (zie tabel), een rol kan spelen.

Diagnose

Patiënten met statine-geassocieerde necrotiserende myopathie hebben meestal symmetrische proximale spierzwakte. De CK-waarde is verhoogd: in bijna 90% van de gevallen meer dan 10 keer de bovengrens.

EMG-onderzoek wordt gezien de beperkte sensitiviteit en specificiteit niet aangeraden bij een verdenking op een inflammatoire of necrotiserende myopathie, maar kan smalle en lage amplitudes laten zien van de motor unit potential (MUP) met verhoogde spontane spiervelactiviteit.

¹De tekst over statine-geassocieerde necrotiserende myopathie is grotendeels gebaseerd op referentie 7

Spieroedeem in vooral de proximale spieren is duidelijk te zien op een MRI spier of spierechografie. Dit kan ook gebruikt worden om de precieze locatie van het spierbiopt te bepalen, waarbij standaard de musculus vastus lateralis wordt gebiopteerd.

Histologisch onderzoek van het spierbiopt toont necrose, regeneratie en cellulaire infiltraten in endomysiale en perivasculaire gebieden met grotendeels macrofagen. Diffuse of multifocale opregulatie van belangrijke histocompatibiliteit complex klasse I-moleculen is gebruikelijk. Samengenomen zijn deze histologische kenmerken in overeenstemming met een diagnose immuungemedieerde necrotiserende myopathie.

De differentiaaldiagnose van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) omvat, naast de statine geïnduceerde ziekte, medicamenteus-toxische oorzaken, anti-SRP antistof gemedieerde necrotiserende myopathie en een paraneoplastische necrotiserende myopathie.

Enzymgebonden bepalingen voor anti-HMG-CoA-reductase antistoffen kunnen een percentage vals-positieve resultaten hebben van ongeveer 0,7%.⁷ Om foutieve diagnoses te voorkomen, moeten alleen patiënten met een aanzienlijke en het liefst bij herhaling verhoogde CK-waarden op deze antistoffen worden getest. Belangrijke valkuil bij het interpreteren van CK-waarden, in het algemeen, is de variatie op basis van geslacht en ras, waarbij een CK-waarde tot 1200 U/L bij een negroïde man nog als niet afwijkend mag worden beschouwd.⁸

Anti-HMG-CoA-reductase auto-antilichamen kunnen ook aanwezig zijn bij patiënten met een IMNM die geen statine hebben gebruikt. Deze patiënten, die 30-40% vormen van patiënten met anti-HMG-CoA reductase antistoffen, zijn meestal jonger en hebben een myopathie die minder goed reageert op therapie dan de aan statines blootgestelde patiënten. Er zijn enkele patiënten beschreven met een niet anders verklaarde limb girdle spierdystrofie met een ziekte duur langer dan 10 jaar met anti-HMG-coA reductase antistoffen.

Tot slot is er een verhoogde kans op maligniteiten (gestandaardiseerde incidentieratio van 2.8) beschreven bij patiënten met IMNM en anti-HMG-CoA reductase antistoffen, en dient bij deze groep op maligniteiten gescreend te worden.⁹

Behandeling

Enkele patiënten met IMNM en anti-HMG-CoA-reductase antistoffen verbeteren spontaan zonder behandeling na staken van de statine. Bij verreweg de meeste patiënten moet naast het staken van de statine worden behandeld met immunosuppressieve medicijnen, vergelijkbaar met myositis. Er zijn geen klinische

trials naar uitgevoerd, maar meestal wordt initieel behandeld met prednison (oraal, 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Er kan voor worden gekozen, zeker bij ernstige zwakte om vanaf het begin een ander middel toe te voegen zoals methotrexaat, azathioprine of mycofenolaatmofetil. Bij patiënten die ernstige spierzwakte ontwikkelen of bij wie de aandoening niet reageert op de initiële combinatie van medicijnen, na 8 tot 12 weken, kan intraveneuze immuuglobuline (IVIg) worden toegevoegd. Ook is ervaring met Rituximab bij deze patiënten. De helft van de patiënten gebruikt op een gegeven moment drievoudige therapie, meestal inclusief IVIg. IVIg monotherapie kan worden gegeven aan bijvoorbeeld IMNM patiënten met diabetes. Recente ervaringen uit de IMMEDIATE trial in Nederland (monotherapie IVIg bij inflammatoire myopathieën) leren dat de eerder gerapporteerde succesvolle behandeling met monotherapie IVIg, niet voor alle patiënten met IMNM en anti-HMG-CoA-reductase antistoffen geldt.

Tijdens en na herstel van de spierkracht moet de immunosuppressieve medicatie worden afgebouwd. Een groot deel van de patiënten krijgt een terugval en heeft langdurige behandeling nodig. Een klein deel van de patiënten herstelt naar volledige spierkracht maar houdt verhoogde CK-waardes; een bevinding die suggereert dat de spierregeneratie de overhand heeft over de spierafbraak. Of behandeling in deze situatie moet worden uitgebreid is controversieel.⁷ Bij sommige patiënten blijft de spierzwakte aanhouden, bij normale CK-waarden. Dit kan optreden bij patiënten die langdurig zijn behandeld en bij wie zich permanente schade met vervetting van spierweefsel ontwikkelt; dit kan worden onderzocht met MRI-onderzoek van de spieren.

Praktische tips bij spierklachten, verhoogd CK en statinegebruik

Bepaal de CK-waarde vóór start van de statine alleen bij een erfelijke spierafwijking in de (familie)anamnese of bij spiertoxiciteit bij eerder gebruik van statine of fibraat. In andere gevallen alleen als patiënten spierklachten krijgen tijdens de behandeling.

Risicofactoren dient men zo veel mogelijk te vermijden (andere medicatie die afbraak van statine remt staken/aanpassen (zie tabel), alcoholgebruik matigen) of behandelen (zoals hypothyreoïdie). Bij hevige spierpijn wordt geadviseerd de statine te staken, ongeacht de serum CK-waarde. Meestal zullen de klachten binnen 2 maanden verdwenen zijn, maar soms kan het langer duren. Het accepteren van meer dan lichte spierklachten lijkt onverstandig, gezien het te verwachten negatieve effect op de therapietrouw.

Bij lichte spierklachten en een nog acceptabele CK-stijging (<5x de normaalwaarde) is het verlagen van de dosering een optie. Wel wordt dan geadviseerd patiënten te volgen en bij toename van de spierklachten of stijging van het CK alsnog de statine te staken. Indien na staken van de statine de klachten verdwijnen kan een 'rechallenge' geprobeerd worden met een lagere dosering of een andere statine. De kans dat een andere statine geen spierproblemen geeft is ongeveer 40%. Fluvastatine heeft het laagste risico op myopathie. Bij recidiverende spierklachten bij gebruik van verschillende statinen zijn alternatieve cholesterolverlagende middelen zoals harsen (colestyramine of colesevelam), nicotinezuur of ezetimib te overwegen. Met name bij patiënten met een sterk verhoogde LDL-cholesterolconcentratie en een sterk verhoogd cardiovasculair risico.

Tabel. Medicatie-interacties met statinen

CYP-enzym	statine	andere geneesmiddelen die zelfde route gebruiken (en afbraak van statine remmen)
CYP3A4	simvastatine (Zocor®), atorvastatine (Lipitor®)	macrolide-antibiotica, nondihydropyridine-calciumantagonisten (bijv. verapamil of diltiazem), ciclosporine, amiodarone, proteaseremmers, azolen (bijv. Voriconazol®)

CYP3A4 = Cytochrome P450 3A4. Pravastatine (Selektine®) wordt niet afgebroken door het cytochroomsysteem

Literatuur

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142.
2. Moreira A, Loquai C, Pföhler C et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;106:12-23.
3. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.
4. Gu Y, Menzies AM, Long GV, Fernando SL, Herkes G. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:14-17.
5. Safa H, Johnson DH, Trinh VA et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 21;7(1):319.
6. Warendorf JK, Vrancken AFJE, van Eijk RPA, Visser NA, van den Berg LH, Notermans NC. Statins do not increase risk of polyneuropathy: A case-control study and literature review. *Neurology*. 2019;92(18):e2136-e2144.
7. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(7):664-669.
8. Voermans NC, de Visser M, Wokke JH, Brusse E. [Increased CK activity in serum without symptoms: further investigations often unnecessary]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(41):A6315.
9. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2131-2135.

FACIOSCAPULOHUMERALE SPIERDYSTROFIE: Een overzicht van het ziektebeeld, diagnostiek en trials

Namens het FSHD expertise centrum:

Nienke van der Stoep en Nicol Voermans, met dank aan
S. Lassche, H. Deenen, I. Karnebeek en J. Kools²

Inleiding

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een van de meest voorkomende erfelijke spierziekten onder volwassenen. Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 2000 patiënten met FSHD.[1] FSHD wordt gekenmerkt door zwakte van de spieren in het gelaat en de schoudergordel. Daarnaast ontstaat bij veel patiënten zwakte van de rompspieren (buikspieren en paravertebrale spieren) en beenspieren. Het wordt traditioneel beschreven als een langzaam progressieve myopathie die meestal begint tussen het 15^e en 30^e levensjaar. Echter, veel patiënten passen niet in dit klassieke FSHD fenotype. De ziekte kan zich ook op jongere of oudere leeftijd presenteren, en de ernst en volgorde waarin de spiergroepen zijn aangedaan kan variëren. Deze grote variatie in presentatie en beloop kan het herkennen van FSHD in de weg staan.[2]

Gelaat: subtiel en asymmetrisch

Asymmetrische faciale spierzwakte is een van de eerste en meest karakteristieke kenmerken van FSHD. De meest frequent aangedane spieren zijn de kringsspieren rondom de ogen (m. orbicularis oculi) en de mond (m. orbicularis oris) en de m. zygomaticus major.[2,3] Door zwakte van de orbicularis oculi ontstaat een onvermogen tot het volledig sluiten van de oogleden. Bij minder uitgesproken orbicularis oculi zwakte kan er sprake zijn van het 'signe de cils' fenomeen, waarbij de wimpers zichtbaar blijven wanneer de ogen stevig dichtgeknepen worden. Zwakte van de m. orbicularis oris kan leiden tot een asymmetrische mond in rust, maar is vaak beter te herkennen door asymmetrie bij het tuiten van de lippen en/of het opblazen van de wangen (Figuur 1). Zwakte van de m. zygomaticus zorgt voor het onvermogen om de mondhoecken op te trekken, waardoor een 'horizontale lach' ontstaat. De andere gelaatsspieren kunnen ook aangedaan zijn en leiden tot een ongerimpeld en expressieloos myopathisch gelaat ('facies myopathica'). De extraoculaire spieren zijn nooit aangedaan.[3]

² Deze tekst is deels gebaseerd op "*Facioscapulohumerale spierdystrofie: stand van zaken*, E. Abel et al, TNN 2018 en de informatie tekst over erfelijkheid en zwangerschap van drs. S. Lassche

De faciale spierzwakte kan discreet zijn en in de spontane mimiek niet opvallen. Patiënten en artsen zijn zich daar vaak niet bewust van, waardoor de faciale spierkracht niet of beperkt getest wordt.[4] Sommige patiënten melden dat zij als boos, vermoeid, arrogant of chagrijnig worden bestempeld en beseffen niet of pas later dat dit het gevolg is van de verminderde mimiek. De laatste jaren is er meer aandacht gekomen voor dit aspect van de ziekte, onder andere door de campagne 'Geef een gezicht aan FSHD' en door het onderwerp 'communicatie' expliciet op te nemen in de Nederlandse FSHD richtlijn.

Bovenste extremiteit: ook dorsaal onderzoeken

In de bovenste extremiteit zijn de stabiliserende spieren van de scapula het meest aangedaan, in het bijzonder de m. trapezius en de m. serratus anterior. Dit leidt tot het afstaan van de scapula (scapula alata). Een ander belangrijk kenmerk is de veranderde stand van het schouderblad door een disbalans in stabiliserende schouderpijeren, wat leidt tot een opwaartse beweging van de scapula doordat de inferieure fixatie faalt. Ten gevolge van de combinatie van spierzwakte van de schoudergordel en instabiliteit van het schoudergewricht kan het normale bewegingspatroon tijdens abductie en anteflexie van de armen verstoord raken; dit wordt scapulaire dyskinesie genoemd. Een scapula alata kan in verschillende mate aanwezig zijn en is enkel goed zichtbaar door de ontblote schouder van achteren te observeren. Subtiele scapula alata en/of andere vormen van scapulaire dyskinesie zijn pas goed zichtbaar bij het laten uitvoeren van een langzame abductie-anteflexie beweging en vice versa.[5] Hierbij kan ook de 'overriding scapula' zichtbaar worden, opwaarts bewegen van de scapula bij abductie van de armen.

De spierzwakte rond de schoudergordel gaat gepaard met moeite met werken boven schouderhoogte, zoals bij het haren wassen of uittrekken van de bovenkleding. 'Popeye armen' ontstaan door het contrast tussen de geatrofieerde perihumerale spieren (met name de biceps) en sparing van de spieren van de onderarm en de distale deltoideus. Bij een deel van de patiënten ontstaat het 'poly hill sign': een patroon van 'heuvels en dalen' dat ontstaat door atrofie van m. trapezius, proximale deltoideus en biceps brachii, en het uitsteken van de bovenrand van de scapula en het AC-gewricht.[5] Een horizontale okselplooi ontstaat door atrofie van de pectoralis major.

Romp: behoort niet standaard tot het neurologisch onderzoek, wel bij verdenking op een spierziekte

Zwakke van de buikspieren is een relatief onbekend, maar veel voorkomend symptoom van FSHD. Patiënten hebben vaak moeite om vanuit rugligging overeind te komen zonder steun van de handen. Bij een deel van de patiënten wordt een 'Beavor's sign' gezien, dit is een opwaartse beweging van de navel bij het

aanspannen van de buikspieren in liggende positie, het gevolg van zwakte van specifiek het distale deel van de rectus abdominis. Abdominale spierzwakte draagt ook bij aan de lumbale hyperlordose en bolle buik. Zwakte van de erector spinae spier kan leiden tot camptocormia (abnormale thoracolumbale flexie van de wervelkolom die optreedt tijdens het staan). De axiale zwakte heeft een nadelig effect op de balans, wat het valrisico verhoogt.[6]

Onderste extremititeit: Ondanks de naam FSHD ook distale zwakte

Veel patiënten hebben ook spierzwakte in de onderste extremiteit [7], met name van de m. tibialis anterior, adductoren en quadriceps femoris. De voetheffersparese kan leiden tot een klapvoet. Ook de hamstrings zijn vaak vroeg in het ziektebeloop aangedaan, maar omdat deze zwakte tot weinig beperkingen in het dagelijks leven leidt klagen patiënten hier meestal niet over. Ook wordt de spierkracht van deze spiergroep vaak niet of niet op de juiste manier (in buikligging met flexie van knie) getest.

Extramusculaire betrokkenheid: vermoeidheid, pijn en rechter bundeltak blok

Ongeveer 75% van de patiënten met FSHD ervaart chronische pijn (met name in schouder, nek en lage rug) [8] en 60% ernstige vermoeidheid.[9,10] Restrictieve longfunctiestoornissen als gevolg van ernstige zwakte van de rompspieren en deformiteiten van de thoraxwand komen bij een klein deel van de patiënten voor. Met name rolstoel gebonden patiënten met een (kyfo)scoliose hebben een risico hierop.

De prevalentie van een rechter bundeltak blok is verhoogd, wat meestal geen klinische relevantie heeft. Het risico op een cardiomyopathie is niet verhoogd.[11] Met name bij patiënten bij wie de ziekte al op kinderleeftijd tot uiting komt kan retinale vasculopathie voorkomen; in zeldzame ernstige gevallen kan dit leiden tot Coat's syndroom (retinopathie gekenmerkt door uitgerekte bloedvaten in retina – teleangiëctasieën).[12] Ook gehoorverlies voor hoge tonen komt bij deze groep vaker voor.



Figuur 1: Klinische kenmerken van FSHD

Bij inspectie is zichtbaar: atrofie van de m. pectoralis, met horizontale okselplooi (linksboven). Schouder abductie is beperkt tot 60 graden, met 'scapula alata' (afstaand schouderblad) en 'overriding scapula' (opwaartse beweging van de scapula door afwezigheid van inferieure fixatie) (middenboven). Er is sprake van atrofie van de bovenarm spieren en hamstrings. Ook is er sprake van milde lumbale hyperlordose (rechtsboven) en asymmetrische bolling van de buik door zwakte van de buikspieren (linksboven).

Bij observatie van de spontane motoriek slechts geringe asymmetrie van mondhoeken; bij het krachtig sluiten van de ogen blijven de wimpers links iets zichtbaar, en zijn de lippen licht asymmetrisch. Bij het tuiten van de lippen en opblazen van de wangen is de asymmetrie van de mond duidelijk zichtbaar

(Gebruik van de afbeelding met toestemming van de patiënt. Deze afbeelding is eerder geplaatst in Mul K, Groothuis JT, Erasmus C et al. Facioscapulohumerale spierdystrofie: stand van zaken. Tijdschr Neurol Neurochir 2019;120(2):45-52.)

FSHD bij kinderen: meer spierzwakte en vaker systemische kenmerken

'Early onset' FSHD wordt gedefinieerd door het optreden van faciale zwakte voor het 5e levensjaar en schoudergordelzwakte voor het 10^e jaar [13] en treedt bij ongeveer 10% van de patiënten met FSHD op. Over het algemeen wordt deze kindervorm gekenmerkt door ernstigere spierzwakte en een hogere prevalentie van systemische kenmerken. Kinderen bereiken desalniettemin vaak de volwassen leeftijd met behoud van functionele vaardigheden en sociale participatie.[14] In een recente review had 50% van de "early onset" patiënten systemische kenmerken, waaronder gehoorverlies (40%), netvliesafwijkingen (37%) en cognitieve ontwikkelingsachterstand (8%); deze prevalenties zijn aanzienlijk hoger dan in het recente Nederlandse onderzoek [14], waarschijnlijk t.g.v. publicatie bias. Vergelijkbaar met de volwassen vorm wordt ook bij kinderen veel variatie in de ernst en het beloop van de spierzwakte waargenomen.

Ziektebeloop

De spierzwakte bij FSHD heeft meestal een langzaam progressief beloop. Patiënten rapporteren vaak een stapsgewijze progressie van de ziekte, met soms jaren van stabilisatie, gevolgd door een periode van relatief snelle progressie van spierzwakte. Om die reden is het moeilijk een individuele prognose te geven aan patiënten. Een op de vijf patiënten met FSHD is op 50-jarige leeftijd afhankelijk van een rolstoel.[15] Een vroeg begin van symptomen en een korte repeat lengte (10-20kb; 1-3 units) zijn geassocieerd met een ernstiger fenotype, hoewel ook in deze patiëntengroep de variatie groot is.[16] De levensverwachting van patiënten met FSHD is over het algemeen niet verkort.[17]

Diagnostiek

De diagnose FSHD kan in veel gevallen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek worden vermoed. Het genetisch onderzoek kan deze klinische verdenking bevestigen. Als je echter niet aan FSHD denkt en gerichte DNA diagnostiek verricht, komt de diagnose niet uit het gangbare aanvullend onderzoek naar voren. EMG, laboratorium onderzoek (CK) en spierbiopsie zijn vaak niet afwijkend, of tonen slechts milde aspecifieke afwijkingen. Bovendien kan het spierbiopt vanwege uitgebreide ontstekingsinfiltraten onterecht de indruk van een myositis geven. Bij MRI onderzoek van de spieren wordt een typisch patroon van vervetting en atrofie en soms spieroedeem gevonden.[18,19] Whole exome sequencing of een gen panel analyse voor spierziekten zal de genetische oorzaak van FSHD niet of slechts deels detecteren omdat het in de meeste gevallen een repeat ziekte betreft. Zodoende dragen deze onderzoeken hooguit bij aan het uitsluiten van andere diagnoses, maar niet aan het stellen van de diagnose.

Genetica en pathofysiologie van FSH: een complex mechanisme

DUX4 expressie

Er zijn twee verschillende genetische vormen van FSHD, FSHD1 en FSHD2, welke klinisch niet van elkaar te onderscheiden zijn. Beide genetische mechanismen leiden tot aanmaak van het DUX4 eiwit waarvan de expressie in de skeletspieren normaal gesproken onderdrukt is. Het is een kiembaan- en vroege embryonale transcriptiefactor die toxisch is voor spieren. Het gen voor DUX4 ligt opgeslagen in iedere D4Z4 repeat op chromosoom 4. In de gezonde populatie varieert de lengte van deze repeat tussen 8-100 D4Z4 eenheden, terwijl er bij de meest voorkomende vorm van FSHD, **FSHD1**, slechts 1-10 eenheden zijn op één van de twee chromosomen 4. Hierdoor ontstaat een 'meer open' chromatine structuur van de D4Z4 repeat, gekenmerkt door lagere DNA methylatie, waardoor er een grotere kans is op expressie van het *DUX4* gen.[20]

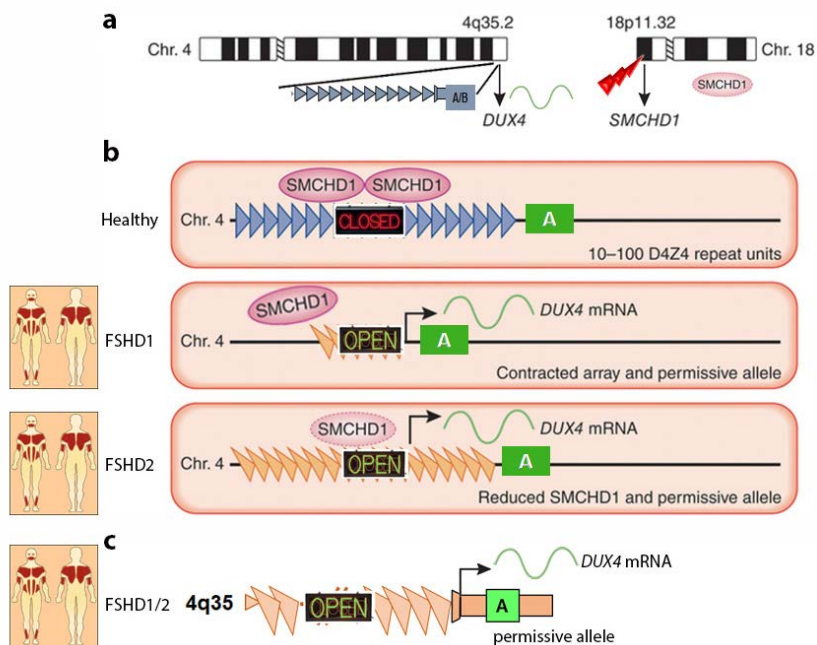
Ongeveer 5% van de FSHD patiënten heeft wel een 'meer open' D4Z4 chromatine structuur, maar geen repeat verkorting van 1-10 eenheden. Bij deze **FSHD2** patiënten wordt de chromatine structuur van de D4Z4 repeat aangetast door mutaties in het '*structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1*' (*SMCHD1*) gen op chromosoom 18 of in het '*DNA-methyltransferase 3B*' (*DNMT3B*) gen op chromosoom 20. Zowel het *SMCHD1* eiwit, als het *DNMT3B* eiwit binden aan de D4Z4 repeat en spelen een belangrijke rol in het aanleggen of behouden van een gesloten chromatine structuur van de D4Z4 repeat in spieren.

Permissief allel

Zowel bij FSHD1 als bij FSHD2 leiden de genetische veranderingen alleen tot symptomen wanneer de patiënt een specifiek 'permissief' 4qA haplotype van chromosoom 4 heeft. De permissieve haplotypes voorzien het DUX4 transcript van een stabiliserend polyadenylatie signaal (PAS), dat directe afbraak van het transcript voorkomt.

Er zijn enkele patiënten met ernstige FSHD beschreven die mutaties hebben voor zowel FSHD1 als FSHD2.[21,22]

Hoe DUX4 expressie precies tot spierzwakte leidt, is nog grotendeels onbekend. Enkele patiënten met een FSHD fenotype kunnen (nog) niet genetisch verklaard worden. Tevens is de grote variabiliteit in ziekte-ernst en incomplete penetrantie (zie voor uitleg verderop) nog onverklaard.[23]



Figuur 2: Schematische weergave van pathofysiologisch mechanisme van FSHD: FSHD1 en FSHD2

a) Genetische oorzaak voor FSHD1 en 2 liggen respectievelijk op chromosoom 4 en 18. **b)** Bij gezonde individuen is de D4Z4 repeat array groter dan 10 units en heeft een gesloten chromatine structuur ('CLOSED'). Bij patiënten met FSHD1 leidt de verkorting van de D4Z4 repeat op chromosoom 4 tot 1-10 repeat units tot een toegankelijke, open, chromatine structuur van de D4Z4 repeat array ('OPEN'), resulterend in een hogere kans op expressie van het DUX4 gen mits er sprake is van een permissief 4qA allel. In het geval van patiënten met FSHD2 kan de repeat langer zijn dan 10 units, echter door een pathogene mutaties in het *SMCHD1* gen ontstaat ook daar een open chromatine structuur van de D4Z4 repeat array. Zowel bij FSHD1 als bij FSHD2 leiden de genetische veranderingen alleen tot symptomen wanneer de patiënt een specifiek 'permissief' 4qA haplotype (weergegeven als A) van chromosoom 4 heeft om het DUX4 transcript te kunnen stabiliseren. Zie weergave permissief allel in **plot c**.

Genetische diagnostiek en aanvullende research: FSHD1 en FSHD2

DNA-onderzoek kan het vermoeden op FSHD bevestigen. In Nederland worden genetische testen voor FSHD uitgevoerd in twee verschillende laboratoria in het

LUMC. De diagnostische testen worden verricht in het diagnostische laboratorium (dr. N van der Stoep). Aanvullende testen in het kader van wetenschappelijk onderzoek kunnen na overleg worden verricht in het research laboratorium (prof. S. v.d. Maarel en dr. R. Lemmers).

FSHD 1

FSHD1 kan genetisch worden vastgesteld door de lengte van de D4Z4 repeat op chromosoom 4 te bepalen. Een repeat lengte van 1-10 repeat units is passend bij de diagnose FSHD1. De repeat lengte wordt weergegeven als EcoRI band, waarbij fragmenten kleiner of gelijk aan 40kb (10 units) gelegen op chromosoom 4 wijzen op FSHD1.[2] In de standaard diagnostiek wordt het 4q haplotype niet getest. Omdat FSHD1 wordt veroorzaakt door een repeat contractie zijn 'next generation sequencing' technieken zoals exome sequencing niet in staat FSHD1 te detecteren. Bij het aanvragen van genetische diagnostiek voor FSHD1 is het van groot belang dat er op basis van het klinisch beeld een hoge vooraf kans op FSHD is, in het bijzonder wanneer de ziekte nog niet bekend is in de familie. Doordat ongeveer 1-2% van de gezonde bevolking een D4Z4 repeat lengte van 9 a 10 units op een niet permissief haplotype (4qB) draagt is er een relatief verhoogd risico op fout-positieve uitslagen. De huidige genetische test voor FSHD1 maakt dit onderscheid niet. Vervolgtesten op research basis kunnen dit wel bepalen. Bij twijfel over de klinische diagnose of de interpretatie van de genetische testuitslagen is het van belang dit ook terug te koppelen aan het diagnostisch laboratorium. Mogelijk kunnen er aanvullende testen worden uitgevoerd. Tevens kan bij twijfel over de klinische diagnose patiënten verwezen worden naar het FSHD expertisecentrum.

FSHD2

Voor de genetische diagnostiek voor FSHD2 wordt getest op *SMCHD1* mutaties. Wanneer genetisch onderzoek naar FSHD wordt aangevraagd worden zowel de D4Z4 repeat lengte specifiek voor FSHD1 als ook mutaties in het *SMCHD1* gen bepaald. Voor de diagnose FSHD2 is een combinatie noodzakelijk van een *SMCHD1* mutatie met een repeat lengte van meestal 20 D4Z4 repeat units. Ook hier wordt niet getest op de aanwezigheid van een permissief allel en is het van groot belang dat er op basis van het klinisch beeld een hoge vooraf kans op FSHD is. Mutaties in het *DNMT3B* gen zijn zeer zeldzaam als oorzaak voor FSHD2, en dit wordt in diagnostisch onderzoek vooralsnog niet getest.

Presymptomatische diagnostiek

In families waarin al FSHD1 bekend is, is in geval van presymptomatische diagnostiek goede counseling bij een klinisch genetisch centrum van groot belang. De verminderde penetrantie van FSHD vormt hierbij een grote uitdaging. Een deel van mutatie dragers in families waarin FSHD genetisch bevestigd is, ervaart geen symptomen van de ziekte ('asymptotisch FSHD'), en bij een kleiner deel worden evenmin afwijkingen bij het neurologisch onderzoek vastgesteld ('non-penetrant FSHD'). In families met langere D4Z4 repeat lengtes (7-10 D4Z4 eenheden) kan zelfs tot 30% van de familieleden asymptomatisch of non-penetrant zijn.[24-26]. Het aandeel van asymptomatische en non-penetrante ziekte neemt af met het stijgen van de leeftijd, maar een normaal neurologisch onderzoek op de leeftijd van 30 jaar sluit presymptomatisch genetisch dragerschap niet uit. Genetische diagnostiek naar FSHD1 kan dus wel aantonen of iemand genetische aanleg heeft voor FSHD, maar niet welke ernst van symptomen verwacht kan worden. Presymptomatische diagnostiek wordt ook uitgevoerd voor de digenetische aandoening FSHD2, waarbij momenteel alleen gekeken wordt naar de aanwezigheid van de familiale pathogene SMCHD1 mutatie. Het eventueel vervolgens bepalen van de aanwezigheid van een permissief haplotype ligt voor nu nog bij het wetenschappelijk laboratorium en kan niet binnen het diagnostisch laboratorium getest worden.

Herhalingsrisico FSHD

FSHD1

De herhalingskans bij FSHD is 50% voor dragerschap. Zoals genoemd omvat dit zowel symptomatische, asymptomatisch en non-penetrante dragerschap..

FSHD2

Bij FSHD type 2 is de wijze van overerven anders. Bij FSHD type 2 krijgt iemand pas klachten als er twee verschillende DNA voorwaarden aanwezig zijn. De ene voorwaarde is een repeat lengte op chromosoom 4 van 8-20 units in combinatie met een permissief 4A haplotype. De andere voorwaarde is een afwijking van het SMCHD1-gen op chromosoom 18.

Bij FSHD type 2 is de overerving hierdoor ook ingewikkelder. Een mogelijk scenario is dat één van de ouders de ziekte FSHD2 en dus beide voorwaarden heeft. Als deze ouder beide voorwaarden doorgeeft dan krijgt het kind FSHD2. Als de ouder 1 voorwaarde doorgeeft dan is het kind drager in het geval van overerving van de pathogene SMCHD1 mutatie en krijgt het kind geen FSHD, mits de partner van de met FSHD2 aangedane ouder geen andere verlengde D4Z4 repeat van 8-20 units heeft doorgegeven dat ook op een permissief 4qA haplotype ligt. Let op: in de

gezonde populatie komen deze 4qA D4Z4 repeat arrays van 8-20 units bij ruim 20% van de bevolking voor. Een andere mogelijkheid is dat een kind van beide ouders een van deze voorwaarden erft. Wanneer vader een repeat lengte van 8-20 units op een permissief 4qA haplotype van chromosoom 4 en de moeder een afwijkend chromosoom 18 doorgeeft, is er bij het kind sprake van een verhoogd risico op het ontwikkelen van FSHD type 2. Wanneer slechts de pathogene SMCHD1 mutatie wordt doorgegeven en er geen sprake is van een andere verlengde D4Z4 repeat van 8-20 units op een permissief 4qA haplotype is een kind, net als de ouders, alleen drager en heeft dan geen ziekteverschijnselen. Er zijn echter ook andere mogelijke scenario's. Omdat er bij FSHD type 2 zoveel scenario's mogelijk zijn, adviseren we dan ook een consult bij een klinisch geneticus met kennis van deze aandoening die informatie kan geven voor jouw specifieke situatie.

FSHD en kinderwens

In geval van een kinderwens, kan een paar het beste verwezen worden naar de klinisch geneticus. Er zijn verschillende mogelijkheden bij FSHD1 en FSHD2: afzien van (verdere) biologisch eigen kinderen; adoptie of pleegzorg; zaad- of eiceldonatie; of spontane zwangerschap met een risico op FSHD. Kinderen kunnen getest worden bij klachten, of presymptomatisch na counseling op volwassen leeftijd. Meer informatie voor patiënten is te vinden op <https://erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Prenatale diagnostiek

Prenatale diagnostiek met een vlokkentest of eventueel vruchtwaterpunctie, met de mogelijkheid van beëindiging van de zwangerschap, is alleen mogelijk bij FSHD 1.

Preimplantatie genetische diagnostiek

Ook preimplantatie genetische diagnostiek met terugplaatsing van een niet aangedaan embryo's is alleen mogelijk bij FSHD1. De genetische test op FSHD type 1 bij prenatale diagnostiek is complex, waarbij gebruikt gemaakt wordt van "Southern blot", een techniek waarvoor veel materiaal nodig is, waardoor de uitslagtermijn langer is dan bij andere prenatale DNA diagnostiek testen. Bij embryoselectie kunnen echter slechts een of enkele cellen afgenomen worden voor onderzoek. Dit is te weinig voor de reguliere genetische test op FSHD type 1. Daarom moet een indirecte test verricht worden die gebruik maakt van "markers" (herkenningspunten in het DNA) in de buurt van de afwijking op chromosoom 4. Hiervoor is ook DNA van aangedane familieleden nodig. Deze indirecte test heeft echter een kans van ongeveer 5 tot 10% op een fout positieve uitslag. In Nederland is er daarom besloten

om geen PGD aan te bieden bij FSHD 1. In de ons omringende landen is dit wel mogelijk. Omdat er verder een relatief hoog risico is dat er toch een embryo met de aanleg voor FSHD teruggeplaatst wordt, is het advies om bij een zwangerschap na PGD alsnog een vlokkentest of vruchtwaterpunctie te doen.

Symptomatische behandeling via revalidatie

De huidige therapie is gericht op het optimaliseren van functionele beperkingen en het onderhouden van een zo optimale fysieke conditie gericht op activiteiten en participatie.[22] Een revalidatieteam kan samen met de patiënt een behandelplan opstellen en uitvoeren. Uit recente studies blijkt dat conditietraining (aerobe training) helpt tegen chronische vermoeidheid, en de lichamelijke activiteit en fitheid verbetert. Cognitieve gedragstherapie kan ook helpen bij chronische vermoeidheid door het aanpakken van uitlokkende en in stand houdende factoren van vermoeidheid (zie ook Richtlijn FSHD).[27] Tevens zijn er specifieke behandelingen gericht op het stabiliseren van de schouder, daarmee verlichten van de schouder- en nekklachten [28], en mogelijkheden om het looppatroon te optimaliseren, eventueel met een loophulpmiddel en/of enkel-voet orthese. Dit laatste zorgt ook voor een verminderd energieverbruik met lopen en daarmee positief effect op vermoeidheid en loopafstand. Revalidatie behandeling kan verder ondersteunen bij problemen met communicatie, slikken en kauwen; inzicht geven in energiebesparende technieken, en ondersteuning bieden in arbeid (bijvoorbeeld met het programma 'blijven werken') en dagelijkse activiteiten eventueel met behulp van hulpmiddelen, bijvoorbeeld armondersteuning.

Medicamenteuze behandeling

Er is nog geen medicamenteuze behandeling voor FSHD beschikbaar. Wel is er gezien de recente inzichten in de pathofysiologie van FSHD, voor het eerst belangstelling van farmaceutische firma's voor FSHD en de ontwikkeling van medicatie.

DUX4 remmers

Centraal in de ontwikkeling van deze therapieën staat de **onnatuurlijke productie van het DUX4-eiwit** in de spieren van mensen met FSHD. Dit DUX4-eiwit komt normaal gesproken na de embryonale fase niet voor en is schadelijk voor spiercellen. Wat bepaalt of DUX4 in de spieren wordt aangemaakt, is complex. De identificatie van het SMCHD1-gendefect, wat FSHD2 veroorzaakt, was een belangrijke stap in de ontrafeling van dit proces. Het lijkt erop dat het SMCHD1-eiwit de aanmaak van

DUX4 reguleert: hoe meer SMCHD1, hoe minder DUX4 wordt gevormd. Inmiddels is een wel bekend hoeveel SMCHD1 nodig is in de spiercel om DUX4 te onderdrukken en wat de consequenties zijn van veranderde SMCHD1 niveaus. Dit zal helpen een optimale SMCHD1 dosis te bepalen om DUX4 te onderdrukken met minimale bijwerkingen. Ook is onderzocht hoeveel DUX4 de spier kan hebben zonder ziek te worden. Het blijkt dat de spier een kleine hoeveelheid DUX4 kan tolereren, ook als de spier daar een leven lang aan wordt blootgesteld. Dat betekent dat een eventueel medicijn niet ál het DUX4 hoeft te verwijderen of voorkomen. Een kleine hoeveelheid DUX4 in de spier is acceptabel.

Uitkomstmaten en registraties

Daarnaast wordt gewerkt aan ‘trial readiness’ door de validatie van uitkomstmaten en het uitbreiden van de bestaande registraties. De registraties bieden belangrijke informatie over de prevalentie van FSHD. Daarnaast dragen registratie bij aan het in kaart brengen van het verloop van FSHD. In het Radboudumc worden patiënten via de FSHD registratie uitgenodigd voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Dit maakt het FSHD expertise centra een aantrekkelijke partij om in de toekomst trials te starten. U kunt hieraan bijdragen door patiënten te wijzen of de FSHD registratie.

Trials

Inmiddels zijn in cel modellen een groot aantal beschikbare medicijnen gescreend op hun vermogen om de productie van DUX4 te remmen. Enkele stoffen worden nu in trial verband getest. Voor een actueel overzicht verwijzen wij u naar ClinicalTrials.gov. Enkele trials bespreken wij hieronder.

OUTCOME MEASURE STUDIES in FSHD

NINDS: Clinical Trial Readiness to Solve Barriers to Drug Development in FSHD

As multiple drug companies pursue treatments for FSHD, there is an urgent need to define the clinical trial strategies which will hasten drug development, including creating disease-relevant outcome measures and optimizing inclusion criteria. This project aims to develop two new outcome measures and optimize eligibility criteria by testing 160 patients in 7 sites over a period of 18 months.

The two novel clinical outcome assessments that are tested are a composite functional outcome measure (FSH-COM), and a skeletal muscle biomarker, electrical impedance myography (EIM). The specific aims are to: 1.) determine the multi-site validity of the two outcome measures; 2.) compare the responsiveness of new measures to other FSHD outcomes and determine the minimal clinically

meaningful changes, and 3.) establish FSHD cohort characteristics useful for determining clinical trial eligibility criteria. To achieve these aims, the researchers are conducting a multicenter, prospective, 18 months study of 160 subjects. Inclusion criteria: genetically confirmed FSHD1.

Current status: Inclusion closed. Ongoing at multiple sites (also at Radboudumc in Nijmegen).

Faciotherapies: An exploratory study to evaluate the utility of real-world data for monitoring the progression of FSHD and the impact of FSHD on daily life

In this study 38 FSHD patients and 20 healthy controls were enrolled. The participants were monitored for six weeks with the use of a smartphone app and a smartwatch to continuously record a total of over 60 physical activity, social activity, and biometric variables.

The study's primary objective is to assess the extent to which digital scores correlate with a disease severity score (namely the Lamperti score) and a functional score (namely the timed up-and-go test). The secondary objective of the study is to assess which digital scores distinguish people with FSHD from people without FSHD.

Current status: Analysis is ongoing.

WORLDWID REGISTRIES IN FSHD	PATIENT
Canada Neuromuscular Disease Registry	www.cndr.org ,
French FSHD registry	www.fshd.fr
German National FSHD registry	www.fshd-registry.org/de
FSHD UK Registry	www.fshd-registry.org/uk
FSHD Registratie Nederland	fshdregistratie.nl
REaDY FSHD	ready.registry.cz
USA National Registry for FSHD	www.urmc.rochester.edu/nihregistry
National Rare Diseases Registry Spain	

National Registry for Egyptian Pediatric Neuromuscular Diseases	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02124616
New Zealand Neuromuscular Disease	www.mda.org.nz
Italian FSHD Registry	http://www.fshd.it/?lang=en
Chinese FSHD Registry	
Japanese FSHD Registry	
Neuromuscular Disorders in Sweden	
Kukas, Registry of Slovenian Children with Neuromuscular Diseases	www.kukas.info
https://treat-nmd.org/what-is-a-patient-registry/list-of-registries-by-disease/facioscapulohumeral-muscular-dystrophy/	

CLINICAL TRIALS IN FSHD

aTyr: Evaluate Safety and Biological Activity of ATYR1940 in Patients With Early Onset FSHD1

A Phase 1b/2 open-label, inpatient dose escalation study aiming to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, biological and pharmacodynamic activity of intravenous ATYR1940, administered once weekly for 12 weeks, in early onset FSHD patients with signs or symptoms prior to 10 years of age. In Stage 1, up to 8 patients between the ages of 16 and 25 years will be enrolled. Stage 2 of enrollment will include patients with early onset FSHD between the ages of 12 and 15 years.

Current status: The study was terminated.

Fulcrum therapeutics: Phase 1 Clinical Trial of Losmapimod in FSHD: Evaluation of safety, tolerability, pharmacokinetic profile, and target engagement in healthy volunteers and FSHD1 patients

Losmapimod is a selective p38 α/β MAP kinase inhibitor that has been shown to reduce DUX4 activation and expression of the DUX4 gene transcript pathway in preclinical studies.[29] The therapeutic hypothesis is that dosing FSHD patients with losmapimod may slow or arrest disease progression by reducing aberrant

DUX4 activation via inhibition of p38 α/β MAP kinase. There is extensive exposure and safety data from previous clinical studies with over 3,500 human subjects (see poster by Cadavid D)[30]. The losmapimod capsule was generally well tolerated and showed similar pharmacokinetic profile to published data of the losmapimod tablet. The other parts of the study are ongoing.

Current status: Performed in CHRDR. Inclusion completed. Analysis is ongoing.

Fulcrum therapeutics: Phase 2 Clinical Trial of Losmapimod in FSHD: Evaluation of Safety, Tolerability, and Changes in Biomarker and Clinical Outcome Assessments of Losmapimod for FSHD1

This study is a Phase 2, single-centre, open-label pilot study that will investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and target engagement during long-term dosing with losmapimod tablets in adult subjects with FSHD1. Patients will participate in this study for approximately 68 weeks. The total treatment duration will be approximately 52 weeks. Subjects will be evaluated during an 8-week pre-treatment period to establish pre-treatment baseline assessments. Subjects will then be treated with losmapimod for approximately 52 weeks and assessed at relatively regular intervals for change from pre-treatment in various assessments. Inclusion criteria: genetically confirmed FSHD1. Patients will receive 15 mg of losmapimod twice daily for 52 weeks.

The primary endpoint is the safety and tolerability of long-term dosing of losmapimod tablets. Secondary endpoints include target engagement of losmapimod in blood and skeletal muscle and repeated dose pharmacokinetics over long-term dosing.

Current status: Recruiting at Radboudumc in Nijmegen.

Fulcrum therapeutics: Efficacy and Safety of Losmapimod in Subjects With Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD)

This study is a Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study designed to evaluate the efficacy and safety of losmapimod in treating patients with FSHD1 over 24 weeks. It consists of a 4-week screening period, a 24-week, placebo-controlled treatment period and a 7 day safety follow-up period. Inclusion criteria: genetically confirmed FSHD1. Patients will be randomized to receive 15 mg of losmapimod or placebo twice daily for 24 weeks.

The primary endpoint is the efficacy of losmapimod in inhibiting or reducing expression of DUX4, as measured by a subset of DUX4-regulated gene transcripts

in skeletal muscle biopsies. Secondary endpoints include the safety and tolerability of losmapimod, the plasma concentrations of losmapimod, levels of losmapimod in skeletal muscle and losmapimod target engagement in blood and skeletal muscle.

Current status: Recruiting at multiple international sites.

University of Rochester: Study of Testosterone and rHGH in FSHD (STARFISH)

The purpose of this study is to investigate the safety and tolerability of combination therapy with recombinant human growth hormone (rHGH) and testosterone in adult male patients with FSHD over 24 weeks.

This is a single-center, open-label study of daily human growth hormone (Genotropin®, 5.0 µg/kg via subcutaneous injection) and testosterone (testosterone enanthate, 140mg via intramuscular injection every two weeks) for 24 weeks in men with FSHD with a 12 week washout period. A total of 20 subjects will be enrolled at the University of Rochester Medical Center in Rochester, NY.

Current status: ongoing

Conclusie

FSHD is een erfelijke langzaam progressieve spierziekte met een grote variatie in ernst en beloop van zwakte in de aangedane spiergroepen. Het meest kenmerkend is vaak asymmetrische spierzwakte van het gelaat en de schoudergordel, maar ook de romp en de onderste extremiteit kunnen aangedaan zijn. De anamnese en het lichamelijk onderzoek vormen de basis voor het stellen van de diagnose. De grote variabiliteit in klinische presentatie kan het stellen van de diagnose bemoeilijken, zeker in de beginfase van de ziekte. De diagnose FSHD kan betrouwbaar worden bevestigd met DNA-onderzoek. Behandeling van de klachten en eventuele beperkingen kan plaatsvinden via een revalidatiearts gespecialiseerd in neuromusculaire aandoeningen.

Disclaimer

De auteurs hebben geen financiële ondersteuning ontvangen voor hun bijdrage aan deze syllabus.

FSHD EXPERTISE CENTRUM

De zeven Nederlandse neuromusculaire centra werken samen binnen het Spierziekten Centrum Nederland. Patiënten kunnen bij elk van deze centra terecht voor diagnostiek en behandeling. Wetenschappelijk onderzoek en specifieke expertise in behandeling van verschillende spierziekten is verdeeld over de centra. Het FSHD expertise centrum Nijmegen/Leiden is een samenwerkingsverband tussen de afdelingen (kinder)neurologie, (kinder)revalidatie en humane genetica van het Radboudumc en het LUMC. Mensen met FSHD, hun naasten en hun zorgverleners vinden bij het expertisecentrum veel kennis en ervaring op het gebied van FSHD bij zowel kinderen als volwassenen, advies en hulp bij het vinden van de beste zorg voor FSHD en informatie over deelname aan klinische en basale onderzoeken naar FSHD. In samenwerking met de patiëntenvereniging is er een multidisciplinaire richtlijn tot stand gekomen. Ook is er een landelijke online FSHD-patiënten registratie opgezet (<http://www.fshdregistratie.nl/>) en is informatie over het FSHD expertisecentrum samengebracht met dat van andere expertise centra voor neuromusculaire aandoeningen (<https://fshdexpertisecentrum.nl/>)

NUTTIGE LINKS

Op initiatief van de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland is recent een Nederlandse FSHD richtlijn tot stand gekomen. Daarnaast zijn er brochures voor huisartsen, fysiotherapeuten, revalidatieartsen en bedrijfsartsen, en de online module van de richtlijn voor patiënten.

Op de website van Spierziekten Nederland is ook informatie te vinden voor:-

- de huisarts
- de bedrijfsarts
- de fysiotherapeut
- de revalidatiearts

Ook de recent verschenen richtlijn FSHD is daar terug te vinden:

- https://www.spierziekten.nl/overzicht/facioscapulohumerale-dystrofie/?gclid=EAlaIqObChMI4M-tj5nE3QIVV-R3Ch0qVAroEAAYASAAEgKCmPD_BwE

De website van het FSHD expertise centrum is ondergebracht in de website Connect:

- <https://fshdexpertisecentrum.nl/>

De FSHD registratie staat open voor alle patiënten bij wie de diagnose FSHD 1 of 2 genetisch is bevestigd:

- <http://www.fshdregistratie.nl/>

Referenties:

- [1] Deenen JC, Arnts H, van der Maarel SM, Padberg GW, Verschuuren JJ, Bakker E, Weinreich SS, Verbeek AL, van Engelen BG. Population-based incidence and prevalence of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology*. 2014;83(12):1056-9.
- [2] Mul K, Lassche S, Voermans NC, Padberg GW, Horlings CG, van Engelen BG. What's in a name? The clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Practical neurology*. 2016;16(3):201-7.
- [3] Padberg G. Facioscapulohumeral disease. University of Leiden. 1982.
- [4] Chung CS, Morton NE. Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy. *American journal of human genetics*. 1959;11:339-59.
- [5] Pradhan S. Poly-Hill sign in facioscapulohumeral dystrophy. *Muscle & nerve*. 2002;25(5):754-5.
- [6] Rijken NH, van Engelen BG, de Rooy JW, Geurts AC, Weerdesteyn V. Trunk muscle involvement is most critical for the loss of balance control in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. 2014;29(8):855-60.
- [7] Pastorello E, Cao M, Trevisan CP. Atypical onset in a series of 122 cases with FacioScapuloHumeral Muscular Dystrophy. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012;114(3):230-4.
- [8] Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008;89(2):320-8.
- [9] Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(10):1406-9.
- [10] van der Kooi EL, Kalkman JS, Lindeman E, Hendriks JC, van Engelen BG, Bleijenberg G, Padberg GW. Effects of training and albuterol on pain and fatigue in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of neurology*. 2007;254(7):931-40.
- [11] van Dijk GP, van der Kooi E, Behin A, Smeets J, Timmermans J, van der Maarel S, Padberg G, Voermans N, van Engelen B. High prevalence of incomplete right bundle branch block in facioscapulohumeral muscular dystrophy without cardiac symptoms. *Functional neurology*. 2014;29(3):159-65.

- [12] Statland JM, Sacconi S, Farmakidis C, Donlin-Smith CM, Chung M, Tawil R. Coats syndrome in facioscapulohumeral dystrophy type 1: frequency and D4Z4 contraction size. *Neurology*. 2013;80(13):1247-50.
- [13] Brouwer OF, Padberg GW, Wijmenga C, Frants RR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. *Archives of neurology*. 1994;51(4):387-94.
- [14] Goselink RJM, van Kernebeek CR, Mul K, Lemmers R, van der Maarel SM, Brouwer OF, Voermans N, Padberg GW, Erasmus CE, van Engelen BGM. A 22-year follow-up reveals a variable disease severity in early-onset facioscapulohumeral dystrophy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2018.
- [15] Statland JM, Tawil R. Risk of functional impairment in Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2014;49(4):520-7.
- [16] Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*. 2015;85(4):357-64.
- [17] Padberg GW, Lunt PW, Koch M, Fardeau M. Diagnostic criteria for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*. 1991;1(4):231-4.
- [18] Mul K, Vincenten SCC, Voermans NC, Lemmers R, van der Vliet PJ, van der Maarel SM, Padberg GW, Horlings CGC, van Engelen BGM. Adding quantitative muscle MRI to the FSHD clinical trial toolbox. *Neurology*. 2017.
- [19] Tasca G, Monforte M, Ottaviani P, Pelliccioni M, Frusciantè R, Laschena F, Ricci E. Magnetic Resonance Imaging in a large cohort of facioscapulohumeral muscular dystrophy patients: pattern refinement and implications for clinical trials. *Annals of neurology*. 2016.
- [20] Mul K, van den Boogaard ML, van der Maarel SM, van Engelen BG. Integrating clinical and genetic observations in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Current opinion in neurology*. 2016;29(5):606-13.
- [21] Sacconi S, Lemmers RJ, Balog J, van der Vliet PJ, Lahaut P, van Nieuwenhuizen MP, Straasheijm KR, Debipersad RD, Vos-Versteeg M, Salvati L, Casarin A, Pegoraro E, Tawil R, Bakker E, Tapscott SJ, Desnuelle C, van der Maarel SM. The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1. *American journal of human genetics*. 2013;93(4):744-51.
- [22] Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW, van Engelen BG. 171st ENMC international workshop: Standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2010;20(7):471-5.
- [23] de Greef JC, Lemmers RJ, Camano P, Day JW, Sacconi S, Dunand M, van Engelen BG, Kiuru-Enari S, Padberg GW, Rosa AL, Desnuelle C, Spuler S, Tarnopolsky M, Venance SL, Frants RR, van der Maarel SM, Tawil R. Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 2. *Neurology*. 2010;75(17):1548-54.

- [24] Zatz M, Marie SK, Passos-Bueno MR, Vainzof M, Campiotto S, Cerqueira A, Wijmenga C, Padberg G, Frants R. High proportion of new mutations and possible anticipation in Brazilian facioscapulohumeral muscular dystrophy families. *American journal of human genetics*. 1995;56(1):99-105.
- [25] Tonini MM, Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Matioli SR, Pavanello R, Zatz M. Asymptomatic carriers and gender differences in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Neuromuscular disorders : NMD*. 2004;14(1):33-8.
- [26] Wohlgemuth M. A family-based study into penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1. *Neurology*. 2018;In press.
- [27] Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J, de Groot I, Padberg G, van Engelen B, Geurts A. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology*. 2014;83(21):1914-22.
- [28] Ijspeert J, Janssen RM, Murgia A, Pisters MF, Cup EH, Groothuis JT, van Alfen N. Efficacy of a combined physical and occupational therapy intervention in patients with subacute neuralgic amyotrophy: a pilot study. *NeuroRehabilitation*. 2013;33(4):657-65.
- [29] Oliva J, Galasinski S, Richey A, et al. Clinically Advanced p38 Inhibitors Suppress DUX4 Expression in Cellular and Animal Models of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(2):219–230.
- [30] <https://www.fulcrumtx.com/wp-content/uploads/Safety-and-tolerability-of-losmapimod-a-selective-p38-MAPK-inhibitor-for-treatment-of-FSHD-at-its-root-cause.pdf>

ALS: bulbaire klachten, gewichtsverlies en sondes (PEG en PRG)

Esther Kruitwagen, Arwin Ramcharan en Michael van Es

Introductie

Problemen met spreken en slikken zijn bij ongeveer 1 op de 3 patiënten met ALS het eerste symptoom (bulbaire onset). Vaak is er dan ook pseudobulbair affect (PBA), waarbij patiënten moeite kunnen hebben om hun emoties te controleren. Dit uit zich vaak in ongepast lachen en/of huilen. Ook kunnen patiënten last hebben van dwanggapen. Ook bij het merendeel van patiënten met een debuut aan de armen of benen (spinale onset) ontstaan er in de loop van de ziekte bulbaire klachten.¹

Progressie van klachten in de bulbaire regio leidt tot een aantal belangrijke problemen, die een gerichte en multidisciplinaire benadering vereisen. Het gaat hierbij om problemen met communicatie, intake, gewichtsverlies, aspiratie, laryngospasme, speekselvloed en pseudobulbair affect. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de behandel mogelijkheden per symptoom.²

Symptoom	Behandelopties
Speekselvloed	Botox injecties, radiotherapie, amitriptyline, glycopyrroniumbromide-drank, scopolamine-pleisters en atropine-oogdruppels. Inzet logopedie en diëtist.
Pseudobulbair affect	Uitleg, amitriptyline (TCAs), dextrometorphan/kinidine, SSRIs
Verslikken	Verdikkingsmiddelen, PEG/PRG, neus-maag sonde. Inzet logopedie en diëtist.
Gewichtsverlies	Aangepaste voeding, verdikkingsmiddelen, betrek logopedie en diëtetik, PEG/PRG. Inzet logopedie en diëtist.
Communicatie	Communicatie hulpmiddelen
Laryngospasme	Zuurstof. Uitleg en adviezen omtrent preventie. Evt. zuurremmers in geval van reflux. Logopedie; evt KNO.

Graag verwijzen we ook naar de e-cursus 'Verslikken bij ALS (<https://www.als-centrum.nl/kennisplatform/e-cursussen/>)'. In deze syllabus willen we in het bijzonder in gaan op de medicamenteuze behandeling van bulbaire klachten bij ALS met dextrometorphan/kinidine alsook op communicatie hulpmiddelen.

Behandeling van bulbaire klachten met Nuedexta (dextrometorphan/kinidine)

PBA komt voor bij verschillende hersenziekten zoals MS, ziekte van Parkinson, stroke en traumatisch hersenletsel en is dus niet specifiek voor ALS. Tussen 2010 en 2014 zijn er meerdere trials (met honderden deelnemers) verricht met Nuedexta bij patiënten met klinisch significant PBA (ongeacht onderliggende etiologie). De

ernst van de symptomen werd in deze studies gemeten aan de hand van de Center for Neurologic Study–Lability Scale (CNS–LS). Deze studies lieten een consistent beeld zien waarbij de symptomen van PBA aanzienlijk afnamen onder behandeling met Nuedexta.³

Opvallend genoeg hadden meerdere ALS patiënten, die aan deze trials hadden deelgenomen, ook de indruk dat het spreken en slikken verbeterden. Deze bevinding vormde de aanleiding om een nieuwe trial te verrichten specifiek bij ALS patiënten. Aangezien men in deze studie niet alleen het effect op PBA wilde evalueren, maar ook op andere bulbaire klachten, is hier een nieuwe schaal voor ontwikkeld; Center for Neurologic Study– Bulbar Functioning Scale (CNS–BFS). Dit is vragenlijst waarbij patiënten aangeven hoeveel last ze hebben van slikproblemen, speekselvloed, dysartrie en pseudobulbair affect wordt (patient reported outcome measure). Hoe hoger de score, hoe meer klachten er zijn.⁴ De Nederlandse versie van CNS-BFS is beschikbaar via de site van het ALS-centrum.

In een trial met een cross-over design werden in totaal 60 patiënten gerandomiseerd voor eerst Nuedexta gedurende 1 maand gevolgd een washout periode van 2 weken, waarna 1 maand placebo of andersom. De CNS-BFS was de primaire uitkomstmaat in deze studie. De gemiddelde CNS-BFS score daalde in de groep die met Nuedexta startte ten opzichte van baseline (verbetering) en ging omhoog op het moment dat ze werden geswitched naar placebo (verslechtering). In de groep die startte met placebo was er in de eerste periode een toename van klachten en namen deze af op het moment dat Nuedexta werd gestart. Wanneer er op individueel niveau gekeken werd, leek het zo te zijn dat ongeveer de helft van de patiënten goed reageerde op de medicatie. Ook bij patiënten zonder PBA was er een effect zichtbaar.⁴ In een latere publicatie over deze trial is er met behulp van computer-based speech analysis aangetoond dat er bij vrijwel alle deelnemers een verbetering meetbaar was. Bij sommige patiënten was deze verbetering echter zo subtiel dat noch patiënt, omgeving of arts het kon waar nemen. De resultaten van deze tweede studie vormen aanvullend bewijs dat Nuedexta werkzaam is, maar dus ook dat het niet altijd leidt tot een klinisch relevante verbetering.⁵ Het advies is derhalve om bij alle ALS patiënten met bulbaire klachten te starten met Nuedexta en vervolgens te evalueren of het inderdaad effectief is (zie klinimetrie). De verbeteringen zijn helaas van tijdelijke aard en in de loop van weken/maanden zullen de bulbaire klachten ondanks behandeling toenemen. Onze ervaring is echter dat wanneer men ervoor kiest om bij progressie van bulbaire klachten Nuedexta te staken, er een verdere verslechtering optreedt. Daarom is ons advies om de behandeling door te zetten bij patiënten die initieel een goede reactie hebben laten zien. Te meer, omdat de behandeling over het algemeen nauwelijks bijwerkingen geeft.

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is eenmaal daags 15 mg/9 mg Nuedexta. Er wordt gebruik gemaakt van een doseringstitratieschema waarbij de dosering wordt opgehoogd gedurende 4 weken naar 2 keer daags 15 mg/9 mg Nuedexta. Bij inadequate klinische respons op Nuedexta 15 mg/9 mg dient Nuedexta 23 mg/9 mg te worden voorgeschreven in een tweemaal daags schema.

De capsules dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip oraal te worden ingenomen. Bij gebruik van twee capsules binnen 24 uur is het aanbevolen dosisinterval 12 uur. De capsules mogen worden opengemaakt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.⁴

Veiligheid

De veiligheid van Nuedexta is onderzocht in een 12 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met 326 PBA-patiënten met onderliggende ALS (60%) of MS (40%) en in een open-label follow-up-verlengingsfase met een patiënten subgroep van dit onderzoek (253 patiënten) gedurende 84 extra dagen.³ De meest gemelde bijwerkingen zijn maag-darmstelselaandoeningen (zoals diarree, misselijkheid), zenuwstelselaandoeningen (zoals duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie) en vermoeidheid.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld voor Nuedexta: spierspasticiteit, ademhalingsdepressie en verlaagde zuurstofverzadiging in het bloed.

Tien patiënten staakten de onderzoeksbehandeling vanwege bijwerkingen. Bij een ervan ging het om een ernstige bijwerking (verergerende spierspasticiteit).

De meeste bijwerkingen zijn dus licht tot matig van aard.

Serotoninesyndroom

Gebruik van Nuedexta in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen kan een verhoogd risico op het "serotoninesyndroom" geven als gevolg van farmacodynamische interactie. Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder meer veranderde geestestoestand, hypertensie, rusteloosheid, myoclonus, hyperthermie, hyperreflexie, diaforese, rillingen en tremor. De behandeling dient te worden stopgezet als deze symptomen optreden. Combinatie met MAO-remmers is gecontra-indiceerd.

Voorzichtigheid dient ook te worden betracht als patiënten gelijktijdig worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

Patiënten met een verlengd QT-interval

De therapeutische doses van kinidine voor de behandeling van hartritmestoornissen of malaria is doorgaans een factor ≥ 10 hoger, dan de dosis

kinidine in Nuedexta.

In de normale dosering van max 2 capsules per dag van Nuedexta 15 mg/9 mg of Nuedexta 23 mg/9 mg, is het risico op het optreden van fatale hartritme stoornissen, waaronder torsades de pointes niet tot nauwelijks aanwezig.

Interacties

De volgende relevante interacties zijn beschreven:

	Beschrijving interactie	Advies
MAO-remmers	Risico op serotonine syndroom	Vermijden
CYP3A4 remmers	Risico op verlengd QT-interval	QT-interval (ECG) beoordelen
Digoxine	Verhoogde digoxine spiegel	Verlaging digoxine dosis
Tricyclische antidepressiva (TCA)	Kinidine is een krachtige remmer van CYP2D6	Dosis verlaging TCA

Klinimetrie

Nuedexta wordt inmiddels laagdrempelig voorgeschreven door neurologen en revalidatieartsen. Aangezien niet alle patiënten ook echt baat hebben bij het middel, doen we vanuit het ALS-centrum een dringend verzoek om het effect te evalueren. De aanbeveling is om daar 4 meetsessies door een logopedist aan te verbinden; voor de eerste inname, na 4 weken, 3 maanden en 6 maanden. Op <https://www.als-centrum.nl/kennisplatform/nuedexta-voor-bulbaire-symptomen-als/> staat een suggestie ten aanzien van welke metingen er gedaan zouden kunnen worden. We presenteren tijdens het congres data van een Nederlandse groep patiënten om een zo indruk te geven van onze ervaringen.

Voedingssondes

Neuromusculaire patiënten met bulbaire klachten kunnen niet altijd voldoende oraal gevoed worden. Daarnaast kunnen slikklachten ook een groot risico op aspiratie en dus longontstekingen geven. Een PRG- of PEG-voedingssonde kan in zo'n situatie uitkomst bieden.

Dit zijn voedingssondes die via een kleine, hiervoor gemaakte fistel door de buikwand in de maag zijn geplaatst. Het grootste verschil tussen de PRG- en de PEG-sonde is de manier van plaatsing. De PEG-sonde wordt met endoscopisch geplaatst door een MDL-arts. De PRG-sonde onder doorlichting door de interventieradioloog.

PRG-sonde (Percutane Radiologische Gastrostomiesonde)

Een PRG-sonde (ballonsonde) wordt doormiddel van doorlichting rechtstreeks in de maag geplaatst.

Voorafgaand aan de ingreep krijgt de patiënt een neussonde en een infuus. De neussonde is nodig om lucht in de maag te blazen en gaat er na het plaatsen van de PRG-sonde weer uit. Door de maag met lucht te vullen is deze makkelijker aan te prikken. De ingreep vindt plaats onder plaatselijke verdoving.

Tijdens de ingreep worden hechtingen geplaatst, na 10 dagen mogen de hechtingen worden verwijderd. Vanaf dat moment moet er gestart worden met dagelijks dompelen en draaien van de sonde, om te voorkomen dat de ballon vastgroeit in de maag.

Het ballonnetje aan de binnenkant van de maag kan lek raken, bij twijfel kan de patiënt of de verpleegkundige het ballonnetje controleren. Om dat zoveel mogelijk te voorkomen moet de sonde ongeveer 3 keer per jaar worden gewisseld, omdat het ballonnetje een beperkte tijd meegaat. Het wisselen van de sonde kan in de meeste gevallen door een thuiszorgverpleegkundige worden uitgevoerd.

PEG-sonde (Percutane Endoscopische Gastrostomiesonde)

Ook een PEG-sonde is een slangetje dat via een sneetje door de buikwand in de maag wordt geplaatst. Deze sonde wordt geplaatst door een Maag-Darm-Leverarts (MDL-arts) op de endoscopiekamer.

De PEG-plaatsing gebeurt onder plaatselijke verdoving van de buikwand. Bij patiënten met een nog goede longfunctie (boven de 80%) kan een 'roesje', ofwel sederende medicatie, worden overwogen door de MDL-arts. Bij patiënten met zwakke ademhalingspijpen kan dit niet, omdat een 'roesje' een verhoogd risico op complicaties geeft. Als een roesje niet veilig is, geeft de MDL-arts alleen plaatselijk verdoving.

De PEG-sonde wordt door middel van een endoscoop geplaatst. Dankzij een inwendig fixatieplaatje blijft het interne deel van de katheter in de maag zitten. Aan de buitenkant bevestigt de MDL-arts rond de sonde een fixatieplaatje. Dit plaatje drukt de buikwand en maagwand tegen elkaar om te voorkomen dat voeding of vocht lekt in de buikholt. Ook de PEG-sonde moet na ongeveer de tiende dag na plaatsing elke dag worden gedompeld en gedraaid. De PEG-sonde gaat gemiddeld drie tot vijf jaar mee.

De patiënt moet tijdens de plaatsing van de PEG-sonde plat kunnen liggen en kan door de endoscoop niet beademd worden. Daarom kan een PEG-sonde alleen geplaatst worden als de longfunctie nog meer dan 50% is. Sommige ziekenhuizen willen een PEG-sonde niet zonder sedatie plaatsen. De ademhalingspijpen mogen voor sedatie nog niet zijn aangedaan. Een goede longfunctie is dus een voorwaarde voor PEG-plaatsing.

Welke sonde?

Beide sondes zijn goede sondes. De afweging tussen een PRG- en PEG-sonde wordt op basis van de situatie van de patiënt gemaakt. De PEG-sonde is, door de

endoscopie, belastend voor de ademhaling. De revalidatiearts en/of MDL-arts beoordeelt op basis van longfunctie of de plaatsing van de PEG-sonde veilig kan. Voor mensen met een verminderd ademhalingsvermogen is de plaatsingsmethode van een PRG-sonde veiliger, omdat de longen minder geprikkeld worden en de patiënt tijdens het plaatsen van de PRG-sonde beademd kan worden. Voor de veiligheid is het belangrijk dat een ziekenhuis waar de ingreep plaatsvindt veel ervaring heeft met het plaatsen van het type voedingssonde. De revalidatiearts van het ALS-behandelteam bespreekt de mogelijkheid van het plaatsen van een voedingssonde met patiënten en kan informeren over de mogelijkheden. Een neus-maag sonde is een noodoplossing en niet geschikt voor langdurig gebruik.

Communicatie hulpmiddelen

Na de diagnose begint een cyclisch traject met terugkerende somatische vraagstukken, waarbij psychologische begeleiding en aandacht voor zingeving ook een belangrijke (moeten) spelen. De zorg past zich steeds aan de veranderende behoeften en zorgen voor patiënt en zijn omgeving aan. Hiervoor is een goede communicatie wederzijds van groot belang. In de meningsvorming over advanced care planning wordt een patiënt begeleid door meerdere hulpverleners. Bij beperkte communicatie ervaren patiënten een gemis aan sociale interactie, gemis aan regie en verminderde kwaliteit van leven. Optimale communicatiemogelijkheden zijn derhalve van groot belang, voor patiënt en ook mantelzorgers.

Eenvoudige hulpmiddelen	Geavanceerde hulpmiddelen
Pen en papier	Spraakcomputer
Gebarentaal	Spraakcomputer op oogbediening
Letterkaart	Stemversterker
	Brain Computer Interface (BCI)

Belangrijke determinanten voor gebruik van alternatieve communicatiemiddelen, en dan in het bijzonder oogbesturing en BCI zijn:

Omgevingsfactoren:

- Partner: inzicht, tijd, handigheid
- Financiën

Fysieke factoren:

- Oogmotoriek
- Frontotemporale dementie

Psychologische factoren:

- Coping, stemming
- Leerbaarheid en flexibiliteit en gebruik technische hulpmiddelen

Problemen tijdens gebruik door patiënten met frontotemporale dementie ten gevolge van:

- Stoornis in het begrijpen van de taal
- Minder vloeiend spreken
- Woordvindproblemen
- Woorden zonder of met een andere betekenis, lege taal
- Herhalingen in het spreken
- Stereotype uitingen
- Beeldende/impliciete taal minder goed begrijpen
- Executieve stoornissen
- Motivatie
- Sociale cognitie verminderd

Opvallend genoeg neemt de acceptatie van hulpmiddelen vaak toe bij toename van ernst van de beperkingen. Patiënten hebben tijd nodig om te wennen aan het hulpmiddel. Ook de omgeving moet zijn/haar gedrag aanpassen. Voor optimale integratie van een hulpmiddel in de thuissituatie moet iemand dus op tijd beginnen. Eerder dan patiënten bereid zijn over te stappen; omdat het 'nog net wel gaat'.

Uitgebreide analyse van persoonsfactoren van patiënt en omgeving door logopedist, vaak samen met ergotherapeut en psycholoog speelt in dit complexe proces een grote rol. Voor meer informatie zie <https://www.als-centrum.nl/kennisplatform/communicatiehulpmiddelen-2/>.

Referenties

1. van Es MA, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 2017
2. Kiernan MC, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet.* 2011
3. Pioro EP. Review of Dextromethorphan 20 mg/Quinidine 10 mg (NUEDEXTA) for Pseudobulbar Affect. *Neurol Ther.* 2014
4. Smith R, *et al.* Enhanced Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial. *Neurotherapeutics.* 2017
5. Green JR, *et al.* Additional evidence for a therapeutic effect of dextromethorphan/quinidine on bulbar motor function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A quantitative speech analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018

Toepassingen IVIg bij neuromusculaire ziekten

Christa Walgaard en Filip Eftimov

Begin jaren '80 werden intraveneuze immunoglobulines (IVIg) voor het eerst succesvol gebruikt bij kinderen en volwassenen met immuun trombocytopenie (ITP).^{1,2} Hiermee werd de weg vrij gemaakt voor gebruik van IVIg bij andere immuun-gemedieerde ziekten en heeft het gebruik van IVIg een enorme vlucht genomen. De standaard dosering van een IVIg kuur van 0.4 g/kg gedurende 5 dagen stamt uit deze tijd. De eerste studies bij ITP hanteerden dit schema vanwege het simpele feit dat ze startten met behandeling op maandag. Het exacte werkingsmechanisme van IVIg is nog steeds niet bekend.

IVIg bestaat uit humaan IgG gewonnen uit een pool van meer dan 1000 gezonde bloeddonoren en is een mix van antistoffen welke door de donor zijn gemaakt gericht tegen infecties en andere antigenen, en daarnaast natuurlijk aanwezige antistoffen en anti-idiotypen antistoffen.³ Deze laatste zijn in het bijzonder belangrijk omdat ze het antigeen detecterend domein van andere antistoffen herkennen en dus de potentie hebben om pathogene antistoffen te neutraliseren. Daarnaast heeft IVIg onder andere effect op het katabolisme van antistoffen, functie en migratie van lymfocyten en een remmend effect op complement.³ Praktisch gezien betekent het pluripotent werkingsmechanisme van IVIg dat deze gebruikt kunnen worden in allerlei auto-immuunaandoeningen met verschillende pathogenese, inclusief aandoeningen waar de pathogenese onduidelijk is of heterogeen is.

Het produceren van IVIg is een arbeidsintensief proces, waarbij virussen moeten worden geïnactiveerd, ABO antistoffen en IgG aggregaten moeten worden verwijderd. Hierdoor is IVIg kostbaar en een schaars product.

In deze bijdrage zullen we de toepassingen van IVIg bij verschillende neuromusculaire ziekten bespreken. Het spreekt vanzelf dat dit zonder uitzondering gaat om immuun-gemedieerde neuromusculaire ziekten. Voor chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), Guillain-Barré syndroom (GBS) en multifocale motore neuropathie (MMN) bestaat klasse 1 bewijs voor initiële behandeling met IVIg.⁴⁻⁶ Voor myasthenia gravis is IVIg effectief bij het behandelen van exacerbaties, maar ook voor onderhoudstherapie kan het gebruikt worden, wanneer er contra-indicaties bestaan voor meer gangbare therapieën als prednison en andere immuun-modulerende therapieën.⁷ Ook bij dermatomyositis en Lambert Eaton myastheen syndroom (LEMS) werd een positief effect van IVIg middels een RCT aangetoond en kan IVIg als add-on therapie gebruikt worden.^{8,9} Klinische trials met IVIg in amyotrofische lateraal sclerose (ALS) en inclusion-body myositis waren negatief.¹⁰⁻¹²

Immunoglobulinen bij CIDP

De behandeling van CIDP kan het beste worden verdeeld in inductiebehandeling en onderhoudsbehandeling. Het doel van de inductiebehandeling is verbetering, terwijl het doel van onderhoudsbehandeling het behoud van functie is. IVIg en corticosteroïden worden beide als eerstelijns inductiebehandelingen voor CIDP beschouwd. Deze bijdrage zal niet ingaan op de verschillen tussen IVIg en corticosteroïden maar zal zich beperken tot het bewijs en de praktische zaken rondom IVIg en subcutane immunoglobuline (SCIg) toediening bij CIDP.

Inductiebehandeling met IVIg

Op basis van gerandomiseerde onderzoeken kan worden gesteld dat inductiebehandeling met IVIg de beperking vermindert in 54% van de patiënten met CIDP in de eerste 6 weken.⁵ Retrospectieve studies met veelal minder strenge criteria voor verbetering lieten een response op IVIg zien in 64-76% van de patiënten.^{13,14} Alle studies gebruikten een oplaaddosering van 2g/kg, verdeeld over 2 tot 5 dagen. In de ICE-trial werden patiënten na de oplaaddosering behandeld met infusen van 1g/kg elke 3 weken.¹⁵ Een belangrijke bevinding van deze studie is dat er bij alle responders een verbetering in de eerste 6 weken werd gemeten.¹⁶ Verdere verbetering was nog wel mogelijk in de eerste 4 tot 6 maanden. Op basis van deze studie wordt er daarom doorgaans aangenomen dat er nog 1 of 2 infusen na de oplaaddosering nodig zijn om met zekerheid vast te kunnen stellen of er een respons is op IVIg. Langer behandelen met IVIg zonder tekenen van verbetering in de eerste 6-8 weken heeft zeer waarschijnlijk geen zin. De infusen van de inductiebehandeling kunnen worden gestopt als er geen duidelijke beperkingen meer zijn, of als verdere verbetering onwaarschijnlijk wordt geacht. De duur van de inductiebehandeling is hierdoor per patiënt verschillend, en kan variëren tussen een eenmalig oplaaddosering of meerdere behandelingen gedurende 4-6 maanden. De effectiviteit van de verschillende merken IVIg verschilt zeer waarschijnlijk niet.^{17,18}

Onderhoudsbehandeling met IVIg en SCIg

In ongeveer 15% van de patiënten zijn 1 of 2 IVIg kuren voldoende en is er geen onderhoudstherapie nodig.¹³ De effectiefste dosis en het optimale interval vinden in patiënten met CIDP is uitdagend. In de praktijk blijkt de benodigde totale IVIg-dosering (gram IVIg/maand) per patiënt erg te verschillen, veelal variërend tussen 0,4 g/kg per 4 weken en 1 g/kg per 3 weken.^{19,20} Er is gering bewijs dat het verlengen van het interval minder effectief is dan het verlagen van de dosering bij hetzelfde interval.^{19,21} Als er wear-off klachten zijn voorafgaand aan elk opeenvolgend infuus, kan een korter interval gekozen worden (bij dezelfde dosis), maar waarschijnlijk leidt een ophoging van de dosis bij hetzelfde interval ook tot vermindering van de wear-

off klachten.²² Onlangs werd de Nederlandse 'Dose response studie van IVIg bij patiënten met CIDP' (DRIP) studie afgerond waarin CIDP patiënten werden gerandomiseerd voor het lager en frequenter doseren van IVIg of voor hun huidige dosering/interval bij een gelijkblijvende totale IVIg dosis. Resultaten van deze studie zijn nog onder embargo tot publicatie.

In de afgelopen jaren zijn de subcutane immunoglobulinen (SCIg) als alternatief voor IVIg onderhoudsbehandeling bij CIDP geïntroduceerd.²³ Het overzetten van IVIg op subcutane immunoglobulinen kan ten aanzien van de dosering 1:1 gebeuren. De IVIg-dosis kan worden omgezet naar een wekelijkse dosering die, afhankelijk van de dosis, in één of meerdere keren toegediend kan worden. In sommige patiënten is de 1:1 omzetting niet voldoende effectief en zijn er hogere doseringen nodig.²⁴ In patiënten met ernstige wear-off klachten of veel wisselingen door de weken heen, kan SCIg mogelijk voor een stabielere ziektebeloop zorgen.

CIDP is een ziekte met een wisselend beloop en spontane remissies kunnen hiervan onderdeel zijn. In de afgelopen jaren is uit meerdere studies gebleken dat bij een deel van de patiënten de onderhoudsbehandeling gestopt kan worden.^{23,25,26} Helaas zijn er tot op heden geen goede biomarkers of prognostische factoren beschreven die voorspellen of de ziekte actief is. IVIg-afbouwopgingen zijn hiervoor de enige manier. Het is niet duidelijk of direct stoppen tot een snellere, en/of ernstigere achteruitgang leidt vergeleken met geleidelijk afbouwen. In de praktijk dat patiënten zich vaak meer comfortabel voelen bij het afbouwen in plaats van direct stoppen van de behandeling.

Momenteel wordt er gewerkt aan een Nederlandse leidraad voor onderhoudsbehandeling IVIg die binnenkort beschikbaar zal zijn op de website van Spierziekten centrum Nederland. Enkele (voorlopige) adviezen uit deze leidraad kunt u hieronder terugvinden:

Adviezen (uit de voorlopige leidraad IVIg onderhoudsbehandeling, in aangepaste vorm):

1. Toets na inductiebehandeling (variabele duur) of er sprake is van IVIg-afhankelijkheid voordat er gestart wordt met onderhoudsbehandeling. De inductiebehandeling kan direct worden gestopt (zonder afbouw).
2. Startdosering van de onderhoudsbehandeling is variabel, waarbij 0.4-1g/kg per 3 weken voor de meeste patiënten voldoende is. Bij een ernstige achteruitgang na de inductiebehandeling: geef eerst een volledige oplaadkuur geadviseerd (2 g/kg) en start aansluitend onderhoudsbehandeling.

3. Bij een stabiele patiënt, verlaag de dosis en/of verleng het interval, waarbij in eerste instantie de voorkeur uitgaat naar dosisverlaging.
4. Bij het omzetten van IVIg naar SClg kan de IVIg-dosis omgerekend worden naar een wekelijkse dosis (bijv. IVIg 45g/3 weken = SClg 15g/week over 1 of 2 giften per week). Mocht dit niet voldoende zijn, dan kan de SClg-dosis verhoogd worden.
5. Bespreek gelijk bij het starten van IVIg of SClg-behandeling dat de noodzaak van behandeling (IVIg/SClg-afhankelijkheid) in de toekomst regelmatig getoetst zal worden.
6. Toets minimaal eens per 12 maanden Ig-afhankelijkheid. Bij herhaaldelijk aangetoonde afhankelijkheid kan worden overwogen om minder vaak te toetsen, bv elke 2 jaar.
7. De manier van toetsen van Ig-afhankelijkheid vindt plaats in overleg met patiënt, waarbij zowel afbouw als direct stoppen mogelijk is.

Immunoglobulinen bij het Guillain-Barré Syndroom (GBS)

Begin jaren '80 werd duidelijk dat GBS een immuungemedieerde ziekte is. De eerste grote studie met immunomodulerende therapie was met plasmaferese. Een RCT met 245 patiënten met GBS toonde aan dat plasmaferese beter is dan supportieve care alleen op alle vooraf gedefinieerde uitkomstmaten.²⁷ Na publicatie van deze studie in 1985 was plasmaferese de standaard behandeling voor patiënten met GBS in de acute fase van de ziekte. In dezelfde periode werden er kleine succesvolle studies met IVIg bij CIDP gepubliceerd. Dit succes leidde tot de eerste grote gerandomiseerde studie die plasmaferese met IVIg vergeleek. Deze studie van Nederlandse bodem vond geen verschil in uitkomst tussen behandelingen en werd gepubliceerd in 1992.²⁸ Deze studie was echter niet geblindeerd en de respons op plasmaferese bleek in deze studie een stuk slechter dan in de eerdere grote trials naar het effect van plasmaferese. Een tweede grote studie, ditmaal met geblindeerde uitkomst assessment toonde opnieuw geen verschil in effectiviteit van plasmaferese en IVIg.²⁹ En aangezien IVIg sneller en breder beschikbaar is dan plasmaferese, werd IVIg standaardbehandeling voor GBS patiënten die niet meer zelfstandig kunnen lopen.

IVIg bij bepaalde subgroepen (kinderen, AMAN/AMSAN, Fisher syndroom, mild beloop)

GBS is een aandoening met een zeer diverse presentatie wat betreft verschijnselen, duur en ernst van uitval. Daarnaast zijn er diverse subgroepen te onderscheiden op

basis van de neurofysiologische en pathologische verschijnselen. Het is voorstelbaar dat IVIg niet bij elke subgroep evengoed werkt, hoewel dit tot op heden niet goed is aangetoond.

Kinderen werden geëxcludeerd uit de grote studies naar het effect van IVIg. En hoewel kinderen op eenzelfde manier worden behandeld als volwassenen is het bewijs hiervoor minder hard. Een grote gerandomiseerde studie vergeleek bij kinderen met GBS die niet zelfstandig konden lopen twee verschillende doseringen IVIg (2 g/kg gedurende 2 dagen met 0.4 g/kg gedurende 5 dagen) en vond geen verschil tussen groepen.³⁰ In dezelfde studie werd een groep kinderen opgenomen die nog in staat was zelfstandig te lopen; in deze groep werd gerandomiseerd tussen 1 g/kg gedurende 2 dagen versus geen behandeling.³⁰ Het vroeg starten van IVIg behoedde kinderen niet voor een meer ernstig beloop in vergelijking met afwachten. Over het algemeen wordt geadviseerd kinderen op eenzelfde wijze als volwassenen te behandelen.

Op basis van elektrofysiologie is GBS grofweg in te delen in twee subgroepen; de demyeliniserende vorm (acute inflammatory demyelinating polyneuropathie; AIDP) en de axonale vorm (acute motor axonal neuropathie; AMAN of acute motor and sensory axonal neuropathie; AMSAN). De demyeliniserende vorm komt veruit het meest voor in Europa en Noord-Amerika en de grote studies naar plasmaferese en IVIg in GBS vonden in die populaties plaats. Een RCT naar het effect van IVIg bij AMAN en AMSAN patiënten is niet verricht. Post hoc analyses in de subgroep patiënten met een axonale kenmerken op het EMG toonde dat IVIg mogelijk effectiever is dan plasmaferese in deze groep.^{31,32}

Het Miller Fisher syndroom is een unieke entiteit met een klassieke trias van ataxie, ophtalmoplegie en areflexie en wordt doorgaans gerekend onder het bredere spectrum van GBS omdat het een monofasische, antistof-gemedieerde aandoening is, die regelmatig overlap vertoont met een meer klassiek GBS beeld. De prognose van een puur Miller Fisher syndroom, zonder bijkomende spierzwakte is zeer goed.³³ De consensus is om patiënten met een puur Fisher syndroom niet te behandelen met IVIg, behalve wanneer er een GBS overlap syndroom is.

Het nut van IVIg bij GBS patiënten met een milder ziektebeloop (meest gedefinieerd als het behoud van zelfstandig lopen) is niet aangetoond. In deze patiëntgroep is het natuurlijk beloop vaak gunstig. Een Franse studie heeft aangetoond dat GBS patiënten met een mild beloop sneller herstellen na twee sessies plasmaferese.³⁴ Het is dus aannemelijk dat dit ook geldt voor IVIg, echter, werd dit nog niet onderzocht. Consensus in Nederland is op dit moment om GBS patiënten met een mild beloop niet te behandelen, tenzij bijkomende beperkende symptomen

ontstaan zoals invaliderende handfunctiestoornissen, autonome dysfunctie, of ernstig bulbaire zwakte of faciale parese.³⁵

IVIg dosering bij GBS patiënten met een slechte prognose of treatment related fluctuation (TRF).

Patiënten met een treatment related fluctuation (TRF) hebben een tweede klinische achteruitgang van symptomen na een initiële verbetering of stabilisatie van symptomen na een IVIg kuur.³⁶ In Nederland is de consensus op basis van expert opinion om deze patiënten te behandelen met een tweede IVIg kuur. De gedachte is dat er een voortdurende immuunrespons bestaat, die langer aanwezig is dan het effect van de IVIg kuur. Het kan lastig zijn om een onderscheid te maken tussen GBS patiënten met TRF en patiënten met een acute-onset CIDP. Het maken van dit onderscheid is van groot belang, daar CIDP een andere aanpak behoeft dan GBS. De diagnose CIDP moet overwogen worden wanneer een patiënt met initiële diagnose GBS meer dan 8 weken na begin van de zwakte opnieuw achteruitgaat en wanneer er twee of meer TRF's zijn.³⁷

Patiënten die niet reageren op IVIg of ernstig zijn aangedaan worden regelmatig met een tweede IVIg kuur behandeld, hoewel er geen goed bewijs is.³⁸ Een multicenter RCT, verricht in Nederland, naar het effect van een tweede IVIg kuur bij een geselecteerde groep GBS patiënten met slechte prognose is recentelijk afgerond. Resultaten zijn tot publicatie onder embargo.

Immunoglobulinen bij multifocale motorische neuropathie (MMN)

Bij MMN is IVIg de enige bewezen behandeling. Een meta-analyse van gerandomiseerde studies met kleine aantallen liet zien dat een oplaaddosering van IVIg (2 g/kg) in 78% van de patiënten verbetering van spierkracht liet zien.³⁹ Een minderheid van de patiënten hebben geen of nauwelijks beperkingen, waarbij de vraag is of IVIg tot relevante verbetering leidt. Bij de onderhoudsbehandeling dient net als bij CIDP, gezocht te worden naar de laagste dosering/interval. Over de jaren is er vaak sprake van langzame achteruitgang in kracht en functie, waarbij vaak de dosering moet worden verhoogd (of interval verkleind).⁴⁰ Het is belangrijk om te toetsen of de ophoging van de dosering daadwerkelijk tot verbetering leidt, omdat achteruitgang ook door voortgaande axonale schade kan worden veroorzaakt, waarbij er niet verwacht wordt dat IVIg veel effect zal hebben. Er zijn enige aanwijzingen in de literatuur dat hogere doseringen IVIg tot minder axonale schade leidt.⁴¹ Anders dan CIDP, blijven de meeste patiënten met MMN IVIg-afhankelijk. Het percentage van patiënten dat kan stoppen met de behandeling zonder achteruitgang wordt geschat tussen 4 en 22% waardoor frequente afbouwopingen in het algemeen worden afgeraden.^{40,42}

Er is bewijs uit kleine prospectieve studies dat SCIg als onderhoudsbehandeling kan worden gebruikt.^{43,44} Ook hier wordt vaak de dosering van IVIg in equivalent van de SCIg dosering omgezet, en eventueel wat verhoogd indien minder effectief.

Immunoglobuline bij myasthenia gravis

Behandeling bij een (dreigende) myasthene crise

Er is klasse 2 bewijs dat intraveneus immunoglobuline effectief is bij een (dreigende) myasthene crise.⁷ Gerandomiseerde studies lieten geen verschil zien tussen een eenmalige oplaaddosering (2 g/kg) en plasmaferese. Desondanks is er een expert consensus dat plasmaferese sneller werkt en effectiever is. Recent is er een Nederlandse consensus richtlijn verschenen over de diagnostiek en behandeling van myasthenia gravis (www.spierziektencentrum.nl). Omdat plasmaferese invasiever is en potentieel tot meer bijwerkingen leidt, wordt in deze richtlijn bij een patiënt met snel ontstane spierzwakte maar zonder dreigende respiratoire insufficiëntie gekozen voor IVIg. Bij (dreigende) respiratoire insufficiëntie heeft plasmaferese de voorkeur. Eén grote gerandomiseerde studie onderzocht twee verschillende doseringen van IVIg (1 g/kg versus 2 g/kg).⁴⁵ Deze liet geen significant verschil tussen de 2 doseringen. Enige discussie blijft over de interpretatie van deze studie, omdat er ook gesteld werd dat de hogere dosering een trend liet zien tot meer verbetering. In de Nederlandse consensus richtlijn wordt geen uitspraak gedaan over de optimale dosering.

Chronische behandeling bij ernstige myasthenia gravis

Er is minder bewijs voor IVIg als onderhoudsbehandeling bij patiënten met (relatief) therapieresistente myasthenia gravis. Twee gerandomiseerde studies hebben geen duidelijk verschil aangetoond ten opzichte van placebo, maar bij beide studies waren er methodologische bezwaren.⁷ Deze indicatie zal hier niet uitvoerig worden besproken, aangezien deze behandeling grotendeels in neuromusculaire centra plaatsvinden. De keus om met chronisch IVIg te starten is van veel factoren afhankelijk, onder andere van de mate van beperkingen, het effect en de bijwerkingen van eerdere behandelingen en aard van antistoffen.

Soms is het nodig om patiënten met actieve myasthenia gravis kortdurend met IVIg te behandelen met als doel om ze sneller in een zo optimaal mogelijke conditie te brengen, bijvoorbeeld in de aanloop naar een operatie (thymectomie of operatie anderszins). Hiervoor is echter geen goed bewijs. Ten slotte, kan volgens de Nederlands richtlijn eenmalig IVIg behandeling overwogen worden bij oudere mensen met bulbaire klachten waarbij prednison wordt opgestart. Deze categorie patiënten heeft een grotere kans op een tijdelijke verslechtering na starten van corticosteroiden. Ook voor deze indicatie is weinig bewijs.

Immunoglobuline in inflammatoire myopathie (myositis)

Bij inflammatoire myopathieën wordt intraveneus immunoglobuline voornamelijk alleen gebruikt bij therapie-refractaire patiënten. Bewijs voor het effect is beperkt, en komt uit een kleine placebo-gecontroleerde gerandomiseerde cross-over studie bij patiënten met dermatomyositis en meerdere retrospectieve studies.⁹ Onder therapie-refractair wordt persisterende ziekteactiviteit bedoeld onder behandeling met corticosteroïden en andere immunosuppressiva, maar soms kunnen ook onacceptabele bijwerkingen van de immunosuppressiva een reden zijn om IVIg onderhoudsbehandeling te starten. In de praktijk zullen (therapie-refractaire) patiënten met myositis veelal in gespecialiseerde neuromusculaire centra met ervaring met immunosuppressiva worden behandeld. Voornamelijk is het onduidelijk welke subtypen van inflammatoire myopathie (op basis van ENMC classificatie en antistoffen) het beste op IVIg reageren.

In de trial werd een dosering van 2 g/kg elke 4 weken gedurende 3 maanden gebruikt maar ook bij myositis geldt dat bij een effect de onderhoudsbehandeling getitreerd dient te worden naar een laagst mogelijke dosering.⁹ Enkele retrospectieve studies hebben gesuggereerd dat SCIg als alternatief voor IVIg kan worden gegeven. Momenteel lopen er meerdere internationale gerandomiseerde studies om dit te onderzoeken.

Er is nauwelijks bewijs om IVIg als eerstelijns behandeling bij inflammatoire myopathieën te geven. Recent werd een Nederlandse prospectieve 'proof-of-concept' studie verricht naar het effect van monotherapie IVIg in 20 therapie-naïeve patiënten met inflammatoire myopathie. (Lim et al, submitted) De helft van de patiënten verbeterde goed en snel terwijl bij de andere helft niet of nauwelijks effect werd gezien. De studie was te klein om prognostische variabelen te identificeren. Verwacht wordt dat de rol van IVIg eerst als add-on therapie naast corticosteroïden verder zal worden onderzocht. In de tussentijd kan gesteld worden dat IVIg niet als eerstelijns therapie dient te worden gegeven.

Bijwerkingen en voorzorgsmaatregelen rondom IVIg

De meest voorkomende bijwerkingen van IVIg zijn hoofdpijn, erytheem, temperatuurverhoging en hypertensie. Serieuze bijwerkingen zoals toxicodermie en toename van bestaande nierfunctiestoornissen of hartfalen zijn relatief zeldzaam. De meest serieuze maar zeldzame bijwerking is anafylactische shock. Dit is geassocieerd met een onderliggende IgA-deficiëntie. Enkele recente studies hebben gesuggereerd dat de kans op veneuze en arteriële trombo-embolische complicaties verhoogd is bij onderhoudsbehandeling met IVIg, maar bevestiging uit grotere cohorten is nodig.⁴⁶ Anti-tromboseprofylaxe is bij bedlegerige patiënten uiteraard

zeer belangrijk, maar is bij mobiele patiënten niet nodig. Doseringen van minder dan 1 g/kg kunnen meestal zonder voorzorgsmaatregelen worden gegeven, zeker aan patiënten die zonder problemen eerder IVIg hebben gekregen. Bij bijwerkingen kan eventueel IVIg van een andere fabrikant worden geprobeerd.

De meeste onderhoudsbehandelingen kunnen via gespecialiseerde thuiszorgverpleegkundigen thuis worden toegediend. In patiënten die een onderhoudsbehandeling nodig hebben, kan soms perifere toegang op den duur moeilijk of soms zelfs onmogelijk worden waardoor een Port-a-cath systeem kan worden gebruikt. Alternatief is om patiënten op SCIg over te zetten.

Referenties

1. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *The New England journal of medicine* 1982;306:1254-8.
2. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
3. Buttmann M, Kaveri S, Hartung HP. Polyclonal immunoglobulin G for autoimmune demyelinating nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:445-57.
4. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2014:CD002063.
5. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2013:CD001797.
6. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2015:CD003217.
7. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2012;12:CD002277.
8. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678-83.
9. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *The New England journal of medicine* 1993;329:1993-2000.
10. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-6.

11. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of neurology* 2000;247:22-8.
12. Meucci N, Nobile-Orazio E, Scarlato G. Intravenous immunoglobulin therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology* 1996;243:117-20.
13. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2015;86:1331-6.
14. Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology* 2005;64:1471-5.
15. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 2008;7:136-44.
16. Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Archives of neurology* 2010;67:802-7.
17. Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010;81:1374-9.

SPREKERS, VOORZITTERS EN COMMISSIELEDEN

Umesh Badrising, neuroloog, LUMC

Mayenne Bakkers, neuroloog, SJG Weert

Nadine van der Beek, neuroloog, Erasmus MC

Dieta Brandsma, neuroloog, Antonie van Leeuwenhoek

Perry van Doormaal, neuroloog, Maastricht UMC+

Filip Eftimov, neuroloog, Amsterdam UMC

Michael van Es, neuroloog, UMC Utrecht

Marijke Eurelings, neuroloog, Spaarne Gasthuis

Annerieke van Groenestijn, revalidatiearts, Amsterdam UMC

Janneke Hoeijmakers, neuroloog, Maastricht UMC+

Esther Kruitwagen-van Reenen, revalidatiearts, UMCU Utrecht

Saskia Lassche, neuroloog, Radboudumc

Nicolette Notermans, neuroloog, UMC Utrecht

Joost Raaphorst, neuroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

Arwin Ramcharan, apotheker, Transvaal Apotheek

Christiaan Saris, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Radboudumc

Nienke van der Stoep, laboratoriumspecialist klinische genetica, LUMC

Remco Timmermans, revalidatiearts, Erasmus MC

Nicol Voermans, neuroloog, Radboudumc

Nicole Voet, revalidatiearts, Radboudumc/Klimmendaal

Alexander Vrancken, neuroloog, UMC Utrecht

Christa Walgaard, neuroloog, Maasstad Ziekenhuis