

**SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND
SYMPOSIUM NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN 2023**

“Toekomstige therapieën en veranderingen in de zorg”

Vrijdag 13 januari 2023

Hybride

Onder redactie van:

Dr. Christiaan Saris
Dr. Mayienne Bakkers
Dr. Nadine van der Beek
Dr. Michael van Es
Dr. Erik Niks
Dr. Joost Raaphorst
Dr. Nicole Voet
Dr. Joost Raaphorst
Dr. Anneke van der Kooi
Dr. Perry van Doormaal
Prof. dr. Monique Minnema
Prof. dr. Annemieke Aartsma
Dr. Pim Pijnappel
Dr. Karlien Mul
Dr. Jos Hendriksen
Dr. Sylvia Klinkenberg
Prof. dr. Hans Knoop
Dr. Judith Drenthen
Drs. Maurice Sopacua
Dr. Jochem Helleman
Dr. Martijn Tannemaat
Dr. Anne Bruijnes
Dr. Annerieke van Groenestijn
Dr. Esther Verstraete



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Neuromuscular
Diseases (ERN EURO-NMD)

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



Met dank aan de sponsoren



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

PROGRAMMA.....	4
SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND	6
M-PROTEÏNE GEASSOCIEERDE POLYNEUROPATHIEËN	7
GENETISCHE THERAPIEEN VOOR DUCHENNE	10
NEUROMUSCULAIRE NIEUWS 2022 SPIERZIEKTEN EN NEUROMUSCULAIRE OVERGANG	15
NEUROCOGNITIE: LEREN EN GEDRAG BIJ DUCHENNE SPIERDYSTROFIE	19
NEUROMUSCULAIR NIEUWS, ZENUW NIEUWS	23
DIGITALE ZORG.....	24

PROGRAMMA

Vrijdag 13 januari 2023

- 08:45 uur **Ontvangst en registratie**
- 09:25 uur **Opening:** Joost Raaphorst, neuroloog Amsterdam UMC
- 09:30 uur **Update Spierziekten Centrum Nederland**
Anneke van der Kooi, neuroloog Amsterdam UMC
- 09:35 uur **M-proteïne geassocieerde polyneuropathieën**
Perry van Doormaal, neuroloog Tergooi MC
Monique Minnema, hematoloog UMCU
- 10:10 uur **Genetische therapieën**
Annemieke Aartsma, Humane Genetica LUMC
Michael van Es, neuroloog UMCU
Pim Pijnappel, Humane Genetica Erasmus MC
- 11:00 uur **Koffiepauze**
- 11:30 uur **Neuromusculair nieuws – spier en neuromusculaire overgang nieuws**
Karlien Mul, neuroloog Radboudumc
Christiaan Saris, neuroloog Radboudumc
- 11:55 uur **Neurocognitie en cognitieve therapie**
Jos Hendriksen, klinisch neuropsycholoog Kempenhaeghe en Sylvia Klinkenberg,
kinderneuroloog MUMC+
Hans Knoop, psycholoog Amsterdam UMC
- 12:30 uur **Lunchpauze**

Het middagprogramma staat onder leiding van Erik Niks, neuroloog LUMC
- 13:30 uur **Uitreiking Annual NL-NMD thesis Awards en voordracht prijswinnaars**
- 14:00 uur **Neuromusculair nieuws , zenuw nieuws**
Judith Drenthen, neuroloog Erasmus MC
Maurice Sopacua, revalidatiearts Libra Revalidatie
- 14:25 uur **Theepauze**

- 15.00 uur **Digitale zorg**
Jochem Helleman, onderzoeker UMCU
Martijn Tannemaat, neuroloog LUMC
Anne Bruijnes, neuroloog MUMC+
- 15.45 uur **Neuromusculaire quiz**
Annerieke van Groenestijn, revalidatiearts Amsterdam UMC
Esther Verstraete, neuroloog Rijnstate Ziekenhuis
- 16:20 uur **Afsluiting**

SPIERZIEKTEN CENTRUM NEDERLAND

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

Goede zorg voor de patiënt staat centraal

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

Wetenschappelijk onderzoek van internationale topniveau

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

Door en voor het hele veld

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

Symposium Neuromusculaire Ziekten

Goede kennisoverdracht en onderwijs op het gebied van spierziekten is essentieel en maakt onderdeel uit van onze missie. Het Spierziekten Centrum Nederland is dan ook trots om met zijn symposiumcommissie deze jaarlijkse nascholing te organiseren voor medische specialisten en artsen in opleiding op het gebied van spierziekten voor meerdere disciplines. 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. Daarnaast danken wij de verschillende sponsors voor hun bijdrage.

www.spierziektencentrum.nl

M-PROTEÏNE GEASSOCIEERDE POLYNEUROPATHIEËN

Prof. dr. Monique Minnema, hematoloog UMC Utrecht

Dr. Perry van Doormaal, neuroloog Tergooi MC, onderzoeker UMC Utrecht

M-proteïne

Een M-proteïne komt vaak voor bij een oudere populatie. De prevalentie neemt toe bij oplopende leeftijden: 2,3% in de 40 tot 60 jarige leeftijdsgroep, 6,2% in de 60 tot 80 jarige leeftijdsgroep en zelfs 12,9% in de leeftijdsgroep boven de 80 jaar.¹

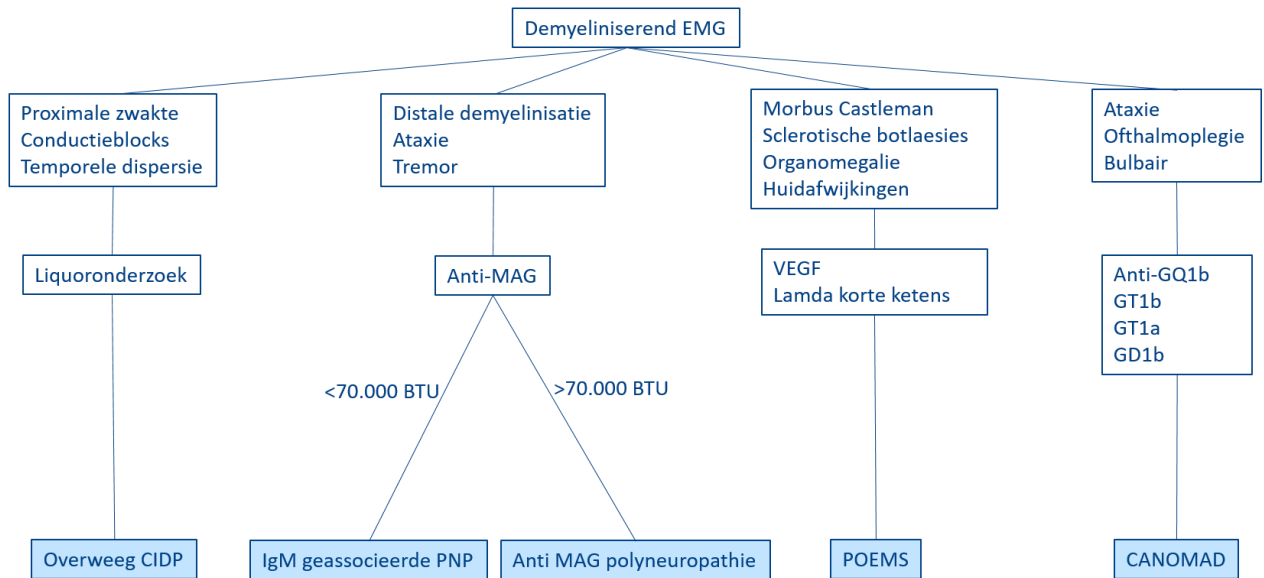
Het M-proteïne is een monoclonaal antilichaam, geproduceerd door een B-cel/plasma cel kloon. Dit antilichaam is meestal van het IgG, IgA of IgM subtype (soms echter ook IgD) en is of kappa of lambda monotypisch. De achterliggende ziektebeelden bij het hebben van een M-proteïne producerende celkloon varieert van premaligne aandoeningen (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) tot maligne aandoeningen (zoals multipel myeloom, Waldenström's macroglobulinemie). MGUS kan een voorloper zijn van genoemde maligne aandoeningen maar zal bij de meeste patiënten nooit tot kanker leiden. Een IgM MGUS heeft een kans van 1,5% per jaar op maligne ontanding, meestal naar Waldenström's macroglobulinemie of lymfoom. De kans op maligne ontanding voor IgG en IgA MGUS is lager dan voor IgM MGUS.²

M-proteïne en polyneuropathie

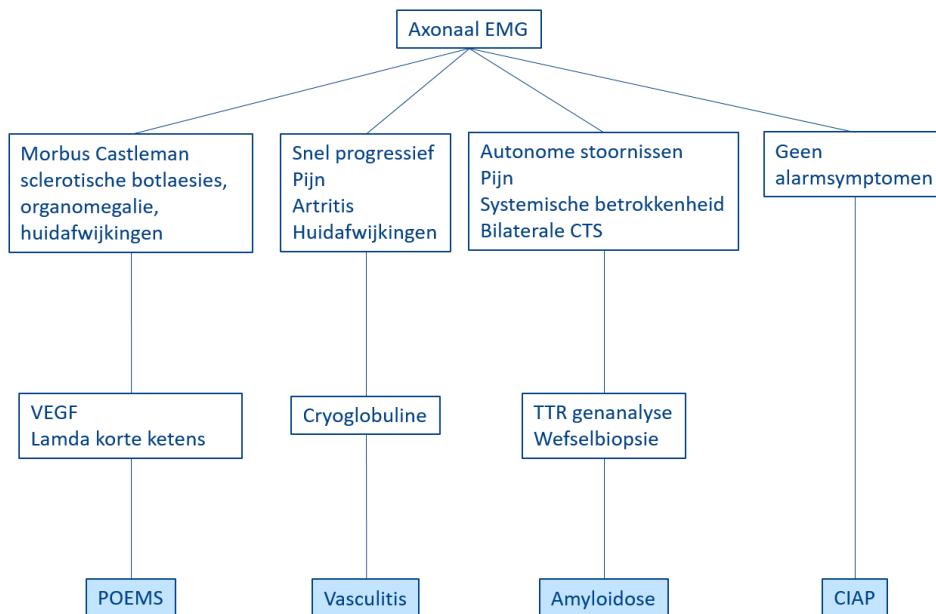
Ondanks dat zowel een M-proteïne als polyneuropathie een hoge prevalentie hebben in de oudere populatie, en dus ook samen voor zullen komen per toeval, is er een duidelijke correlatie beschreven tussen de twee aandoeningen. Met name voor het IgM MGUS subtype in combinatie met een (met name distale) demyeliniserende polyneuropathie is een causaal verband aangetoond.³ Deze causaliteit werd nog verder bevestigd door de ontdekking van het myelin-associated glycoprotein antilichaam (anti-MAG).

Voor de IgG en IgA subtypes is het causale verband moeilijker aan te tonen. Vaak is de polyneuropathie niet gerelateerd aan deze M-proteïnes, vooral als er sprake is van een axonale polyneuropathie.

Het is lastig vast te stellen of er een causaal verband is of een toevallige coïncidentie tussen een M-proteïne en een polyneuropathie. Als leidraad voor dit probleem hebben we stroomschema's opgesteld (figuur 1 en 2). Deze zijn gebaseerd op de stroomdiagrammen in de aanbevelenswaardige artikelen van D'sa⁴ en van Carroll⁵.



Figuur 1: stroomdiagram bij demyeliniserende polyneuropathie en monoclaal IgM



Figuur 2: Stroomdiagram bij axonale polyneuropathie en monoclaal IgM/IgG/IgA

Behandelingen

Over de behandeling van een IgM geassocieerde (+/- MAG) demyeliniserende polyneuropathie zijn veel onduidelijkheden en onzekerheden. Dit komt vooral doordat eerdere trials op kleine patiënten aantallen zijn uitgevoerd of omdat de gebruikte uitkomstmaten niet ontwikkeld zijn voor deze vorm van polyneuropathie maar voor andere aandoeningen met een volledig ander klinisch beloop.⁶ Hierdoor is er geen hoogwaardig bewijs voor het effect van immunotherapieën zoals Rituximab en IVIG.⁷ Rituximab heeft een anti B cel werking en is dus ook direct B cel kloon gericht. Door de IMAGiNe studie, een internationale multicenter studie die sinds 2016 mensen met een IgM geassocieerde polyneuropathie volgt, creëren we de voorwaarden voor toekomstig onderzoek naar behandelingen, gebaseerd op grotere groepen en met uitkomstmaten gemaakt voor deze aandoening.

Referenties

1. van de Mortel JPM, D'Sa S, Vrancken AFJE, Notermans NC, Vos JMI, Minnema MC. Polyneuropathy Associated with IgM Monoclonal Gammopathy; Advances in Genetics and Treatment, Focusing on Anti-MAG Antibodies. *Hemato*. 2022;3(4):663-688. doi:10.3390/hemato3040045
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764. doi:10.1182/blood-2003-03-0801
3. Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):480-485. doi:10.1097/WCO.0b013e32832fd563
4. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol*. 2017;176(5):728-742. doi:10.1111/bjh.14492
5. Carroll AS, Lunn MPT. Paraproteinaemic neuropathy: MGUS and beyond. *Pract Neurol*. 2021;21(6):492-503. doi:10.1136/practneurol-2020-002837
6. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Lunn MPT, et al. 230th ENMC International Workshop:: Improving future assessment and research in IgM anti-MAG peripheral neuropathy: A consensus collaborative effort, Naarden, The Netherlands, 24–26 February 2017. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(11):1065-1072. doi:10.1016/j.nmd.2017.08.001
7. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(10). doi:10.1002/14651858.CD002827.pub4

GENETISCHE THERAPIEEN VOOR DUCHENNE

Prof. Dr. Annemieke Aartsma-Rus, Humane Genetica, Leids Universitair Medische Centrum

Stand van zaken en implicaties voor neuromusculaire ziektes

Duchenne spierdystrofie wordt veroorzaakt door het gebrek aan dystrofine eiwit. Normaliter zorgt dit eiwit ervoor dat spiervezels niet beschadigen tijdens de spiercontractie. Zonder dystrofine is er chronische spierschade, wat leidt tot chronische ontsteking, littekenweefsel vorming, remming van het spierherstel en continue verlies van spiermassa en spierfunctie. Deze processen spelen bij andere genetische spierdystrofieën ziekte ook een rol, veelal omdat een van de eiwitten waarmee dystrofine een complex vormt afwezig is of niet goed kan functioneren.

In de lezing zal Duchenne en het herstellen van dystrofine als mogelijke therapie al leidraad gelden. Echter, vele lessen en overwegingen gelden ook voor andere genetische spierdystrofieën.

1. Traditionele gen therapie (gen additie).

Dystrofine kan niet worden geproduceerd omdat het dystrofine gen niet goed leesbaar is. Gen additie beoogt om een functionele kopie van het dystrofine gen toe te voegen, waarmee het lichaam dystrofine kan maken. Echter, deze kopie moet worden toegediend aan de meeste spiervezels van de >700 spieren in ons lichaam. Dit kan worden gedaan met een virale vector. Adeno associated virus (AAV) is het enige virus dat spieren goed kan infecteren. Echter, de capaciteit van deze virale vector is beperkt en daarom kan er alleen een micro-dystrofine gen worden toegediend. Dit micro-dystrofine is deels functioneel in diermodellen, maar niet volledig functioneel. Voor andere genetische spierdystrofieën kan het volledige gen worden toegediend (bv de sarcoglycanopathieën). Inmiddels is AAV micro-dystrofine gen therapie in klinische studies getest op ~150 Duchenne patiënten. Hieruit is gebleken dat micro-dystrofine herstel in de spieren werkt na een systemische toediening. Echter, dit gaat gepaard met bijwerkingen, in het ernstige geval leverschade, tijdelijk nierfalen, ernstige misselijkheid, met in een patiënt een dodelijke afloop. Het is tevens duidelijk dat patiënten met bepaalde gen mutaties een auto-immuun reactie tegen micro-dystrofine kunnen ontwikkelen. AAV micro-dystrofine behandeling/trial deelname is niet mogelijk voor patiënten die een antilichamen titer hebben tegen AAV. Voor andere genetische spierdystrofieën is geen auto-immuun reactie waargenomen, maar het aantal behandelde patiënten is nog veel kleiner

2. Exon skippen

Exon skippen beoogt om de gencode voor dystrofine leesbaar te maken, zodat een deels functioneel eiwit gemaakt kan worden zoals ook wordt gevonden in Becker spierdystrofie. Dit gebeurt met antisense oligonucleotides (AONs) die zijn gericht tegen bepaalde exonen (de stukken van het gen die eiwit code bevatten). Dit is een mutatie specifieke toepassing. Momenteel zijn AONs gericht tegen exon 45, 51 en 53 goedgekeurd in de VS, op basis van minimaal herstel van dystrofine eiwit (<1%). De AONs moeten wekelijks worden toegediend via intraveneuze infusie en kosten 300.000-1.000.000\$ per patiënt per jaar. In Europa is nog geen enkele AON goedgekeurd voor Duchenne. Wel is nusinersen goedgekeurd voor spinale spieratrofie.

Huidige ontwikkelingen richten zich op het verbeteren van de opname van AONs door de spieren. Dit gebeurt in parallel voor AONs voor Duchenne en myotone dystrofie.

3. Genome editing (CRISPR)

Genome editing beoogt op DNA niveau gericht veranderingen aan te brengen. In delende cellen kunnen fouten gecorrigeerd worden. In niet delende cellen (zoals spieren) kunnen alleen fouten worden aangebracht. Echter, dit heeft mogelijk therapeutische waarde voor verschillende spierziekten, bv myotone dystrofie (repeat verwijderen), FSHD (DUX4 gen onklaar maken) en Duchenne (permanent exon skippen).

Genome editing is nog in een preklinische fase voor spierziekten. Toedienen aan spieren moet met een AAV vector, maar waarschijnlijk met een hogere dosis dan gen additie, wat betekent dat er nog meer bijwerkingen zullen zijn. Verder is het eiwit dat gebruikt wordt om in het DNA te knippen zeer immunogeen, en is er dus een risico voor een auto-immuun reactie. Omdat de techniek veel mogelijkheden biedt en veel wordt belicht in de media, is er een hype ontstaan en zijn de verwachtingen van veel patiënten en families onrealistisch wat betreft de therapeutische effecten (verloren functie kan niet worden hersteld) en de risico's (er is geen 'undo' knop als er verkeerde veranderingen worden aangebracht).

Behandelingen & klinische trials voor genetische vormen van Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS)

Dr. Michael van Es, neuroloog UMC Utrecht

Introductie:

In de afgelopen jaren zijn er met succes een aantal behandelingen ontwikkeld voor genetische aandoeningen zoals taaislijmziekte, SMA en erfelijke vormen van amyloïdose. De onderliggende principes van deze behandelingen (met name antisense oligonucleotiden (ASOs)) zijn mogelijkterwijs ook toe te passen bij andere erfelijke aandoeningen. Tegelijkertijd, is onze kennis van de erfelijke achtergronden van ALS enorm toegenomen. Deze ontwikkelingen tezamen maken dat er een sterke focus is ontstaan op het toepassen van ASOs bij genetische vormen van ALS. Dit heeft inmiddels geleid tot de eerste effectieve therapie bij ALS patiënten met mutaties in *SOD1*-gen (tofersen) en lopen er meerdere gen-gerichte studies. Hieronder wordt een kort overzicht geboden.

Behandeling van *SOD1*-ALS

In 1993 ontdekten Rosen en collega's het eerste gen voor familiale ALS. Dit betrof mutaties in het *SOD1*-gen.¹ Dit bleek de onderliggende oorzaak te zijn bij zo'n 20% van families met erfelijke ALS. Ook bij ongeveer 2% van ogenschijnlijk sporadische ALS patiënten werden mutaties in het *SOD1*-gen aangetroffen. Opvallend genoeg zijn *SOD1* mutaties in de Nederlandse populatie veel zeldzamer (+/- 2% van familiale ALS en < 1% van sporadische patiënten).²

Vervolg onderzoek toont dat mutaties in het *SOD1*-gen leiden tot een gain-of-function, hetgeen kort gezegd betekent dat het mutante eiwit andere dingen gaat doen dan waar het voor bedoeld is. Zo vormt het o.a. toxische eiwit aggregaten, die de capaciteit hebben om van cel naar cel te verspreiden. Een logische aanpak leek dus om de productie om van dit eiwit te reduceren. Een eerste poging hiertoe middels een ASO gericht tegen *SOD1* werd reeds in 2013 ondernomen. De behandeling bleek veilig, maar niet tot een relevante daling van de hoeveelheid *SOD1* te leiden.³ Vervolgens is men terug naar de tekentafel gegaan en is de ASO opnieuw ontworpen.

De resultaten van de fase 1 studie met deze nieuwe ASO (tofersen) waren spectaculair te noemen, waarbij patiënten met de meest agressieve mutaties (o.a. p.A4V) leken te stabiliseren.⁴ Op grond van deze resultaten was de verwachting dat het effect van behandeling zeer groot zou zijn en heeft men in de fase 3 studie (VALOR) gekozen voor een studie met een relatief korte follow-up duur van 6 maanden. Nadien kregen alle patiënten de mogelijkheid om over te stappen op verum en werden ze verder gevolgd in een zogeheten open label extension (OLE). Helaas waren er geen significante verschillen op het primaire eindpunt op 6 maanden in de VALOR studie. De data van OLE (waarbij er in essentie een vergelijking gemaakt wordt tussen vroeg en laat starten van tofersen) laat echter wel een heel duidelijk verschil zien ten gunste van vroeg starten.⁵ Er is op basis van bovenstaande een indiening gedaan bij zowel de FDA en de EMA om tofersen te laten registreren als behandeling voor *SOD1*-ALS. De internationale consensus is inderdaad ook dat ALS patiënten met mutaties in het *SOD1*-gen behandeld zouden moeten worden met tofersen. Hangende het oordeel van de EMA stelt Biogen, de producent van het medicijn, tofersen wel al ter beschikking aan patiënten via een "Early Access Programme".

Alle ALS patiënten die in het UMC Utrecht gezien worden krijgen de mogelijkheid van genetische diagnostiek naar mutaties in het *SOD1*-gen aangeboden en inmiddels zijn er ook een aantal patiënten gestart met deze behandeling.

Lopende gen-gerichte trials

Gezien het succes van genetische behandelingen bij andere erfelijke aandoening en tofersen bij *SOD1*-ALS zijn de verwachten rondom dit soort therapieën hooggespannen. Er lopen op dit moment meerdere trials met gen-gerichte therapieën in het UMC Utrecht. Dit betreft studies met ASOs gericht tegen afwijkingen in onderstaande genen en waarbij meer informatie te vinden is op de

website van TRICALS en het ALS centrum. Daarnaast is een korte samenvatting van de studies ook te vinden op <https://clinicaltrials.gov>:

- *FUS* - NCT04768972
- *C9orf72* - NCT04993755
- *ATXN2* - NCT04494256

Naast de studies met ASOs loopt er ook een fase 3 studie met lithium carbonaat bij een subgroep van ALS patiënten die homozygoot zijn voor een genetisch polymorfisme in het *UNC13a* gen (MAGNET - EudraCT nr 2020-000579-19).⁶ Eerdere studies met lithium carbonaat lieten zien dat er geen gunstig effect is op ziektebeloop in de gehele ALS populatie. Post-hoc analyses lieten toonde echter sterke aanwijzingen dat de “UNC13a groep” mogelijk wel baat had bij behandeling met dit middel.⁷ Derhalve heeft de MAGNET studie als doel om uit te zoeken of behandeling met lithium carbonaat een ziekte-remmend effect heeft in deze specifieke genetische subgroep.

Overzicht van alle ALS trials & informatie voor patiënten

Er lopen op dit moment 10 klinische trials in het UMC Utrecht. Een overzicht van deze studies is te vinden op de website van TRICALS: <https://www.tricals.org/nl/>. Op deze site is ook informatie te vinden voor patiënten, kunnen vragen worden gesteld en bestaat ook de mogelijkheid om aan te melden voor o.a. nieuwsbrieven.

Literatuur:

1. Rosen, *et al.* Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature (1993)
2. van Es, *et al.* Large scale SOD1 mutation screening provides evidence for genetic heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis. JNNP (2009)
3. Miller, *et al.* An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. Lancet Neurology (2013)
4. Miller, *et al.* Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. NEJM (2020)
5. Miller, *et al.* Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. NEJM (2022)
6. Willemse, *et al.* Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis patients homozygous for the C-allele at SNP rs12608932 in UNC13A: protocol for a confirmatory, randomized, group-sequential, event-driven, double-blind, placebo-controlled trial. Trials (2022)
7. van Eijk, *et al.* Meta-analysis of pharmacogenetic interactions in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. Neurology (2017)

Miniorganen op een chip

Dr. Pim Pijnappel, Humane Genetica Erasmus MC



Miniorganen op een chip_syllabus.pdf

Redactie:

Dr. Janny van den Eijnden-van Raaij

Dr. ir. Astrid van de Graaf

Ir. Berend van Meer

Prof. Dr. Christine Mummery

NEUROMUSCULAIRE NIEUWS 2022 SPIERZIEKTEN EN NEUROMUSCULAIRE OVERGANG

Dr. K. Mul, neuroloog Radboudumc

Dr. C.G.J. Saris, neuroloog/klinisch neurofysioloog Radboudumc

Neuromusculaire overgang

Behandelopties

- Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. Verschuuren JJ, Palace J, Murai H, Tannemaat MR, Kaminski HJ, Bril V. *Lancet Neurol.* 2022 Feb;21(2):189-202. [doi: 10.1016/S1474-4422\(21\)00463-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00463-4).
- Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial. Fredrik Piehl, Ann Eriksson-Dufva, Anna Budzianowska, Amalia Feresiadou, William Hansson, Max Albert Hietala, Irene Håkansson, Rune Johansson, Daniel Jons, Ivan Kmezic, Christopher Lindberg, Jonas Lindh, Fredrik Lundin, Ingela Nygren, Anna Rostedt Punga, Rayomand Press, Kristin Samuelsson, Peter Sundström, Oskar Wickberg, Susanna Brauner, Thomas Frisell. *JAMA Neurol.* 2022 Nov 1;79(11):1105-1112. [doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2887).
- Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. Christopher Nelke, Christina B Schroeter, Frauke Stascheit, Marc Pawlitzki, Liesa Regner-Nelke, Niklas Huntemann, Ercan Arat, Menekse Öztürk, Nico Melzer, Philipp Mergenthaler, Asmae Gassa, Henning Stetefeld, Michael Schroeter, Benjamin Berger, Andreas Totzeck, Tim Hagenacker, Stefanie Schreiber, Stefan Vielhaber, Hans-Peter Hartung, Andreas Meisel, Heinz Wiendl, Sven G Meuth, Tobias Ruck. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 May;93(5):548-554. [doi: 10.1136/jnnp-2021-328665](https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328665).
- Autologous hematopoietic stem cell transplant for the treatment of refractory myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies. Benjamin Beland, Christopher Hahn, Kareem Jamani, Sameer Chhibber, Christopher White, Harold Atkins, Jan Storek. *Muscle Nerve.* 2022 Dec 17. [doi: 10.1002/mus.27772](https://doi.org/10.1002/mus.27772).
- Positief resultaat van fase 3 studie MycarinG trial: rozanolixizumab bij gegeneraliseerde MG (link naar [persbericht](#)).

Diagnostiek

- Diagnosing myasthenia gravis using orthoptic measurements: assessing extraocular muscle fatiguability. Keene KR, de Nie JM, Brink MJ, Notting IC, Verschuuren JJGM, Kan HE, Beenakker JM, Tannemaat MR. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Oct 19;93(10):e2022-329859. [doi: 10.1136/jnnp-2022-329859](https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329859).
- Curtain Sign. Y Muralidhar Reddy, Jagarlapudi M K Murthy. *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):e7. [doi: 10.1056/NEJMicm2200050](https://doi.org/10.1056/NEJMicm2200050).

Kliniek/follow-up

- Marcuse F, Brandts L, Moens D, Damoiseaux J, Hochstenbag M, Hoeijmakers JGJ, Maessen JG, De Baets M. The association between anti-acetylcholine receptor antibody level and clinical improvement in myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2022 Apr;29(4):1187-1197. [DOI: 10.1111/ene.15238](https://doi.org/10.1111/ene.15238)

Idiopathische inflammatoire myositis

Behandeling

- Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, Moiseev S, Oddis C, Schioppa E, Vencovský J, Beckmann I, Clodi E, Bugrova O, Dankó K, Ernste F, Goyal NA, Heuer M, Hudson M, Hussain YM,

Karam C, Magnolo N, Nelson R, Pozur N, Prystupa L, Sárdy M, Valenzuela G, van der Kooi AJ, Vu T, Worm M, Levine T; ProDERM Trial Group. *N Engl J Med*. 2022 Oct 6;387(14):1264-1278. DOI: [10.1056/NEJMoa2117912](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117912)

- Efficacy and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review and meta-analysis. Rudra Prosad Goswami, Soumendra Nath Haldar, Moumita Chatterjee, Pallavi Vij, Anneke J van der Kooi, Johan Lim, Joost Raaphorst, Danveer Bhadu, Chiara Gelardi, Maria Giovanna Danieli, Uma Kumar. *Autoimmun Rev* 2022 Feb. DOI: [10.1016/j.autrev.2021.102997](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102997)
- British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. Alexander G S Oldroyd, James B Lilleker, Tania Amin, Octavio Aragon, Katie Bechman, Verna Cuthbert, James Galloway, Patrick Gordon, William J Gregory, Harsha Gunawardena, Michael G Hanna, David Isenberg, John Jackman, Patrick D W Kiely, Polly Livermore, Pedro M Machado, Sue Maillard, Neil McHugh, Ruth Murphy, Clarissa Pilkington, Athiveeraramapandian Prabu, Phoebe Rushe, Stefan Spinty, Joanne Swan, Hasan Tahir, Sarah L Tansley, Paul Truepenny, Yvonne Truepenny, Kishore Warriar, Mark Yates, Charalampia Papadopoulou, Neil Martin, Liza McCann, Hector Chinoy; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1760-1768. doi: [10.1093/rheumatology/keac115](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac115).

Diagnostiek

- Assessment of disability in idiopathic inflammatory myopathy: a call for linearity. Minoesch Min, Anne W Walter, Johan Lim, Filip Eftimov, Camiel Verhamme, Marianne de Visser, Ivo N van Schaik, Rohit Aggarwal, Rob J de Haan, Anneke J van der Kooi, Joost Raaphorst; Dutch Myositis Network. *Rheumatology* 2022 Aug. DOI: [10.1093/rheumatology/keab906](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab906)
- Ultrasound and MR muscle imaging in new onset idiopathic inflammatory myopathies at diagnosis and after treatment: a comparative pilot study. Walter AW, Lim J, Raaphorst J, Smithuis FF, den Harder JM, Eftimov F, Potters W, Saris CGJ, de Visser M, van Schaik IN, de Haan RJ, van der Kooi AJ, Verhamme C. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May. DOI: [10.1093/rheumatology/keac263](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac263)
- Necrotizing Myositis. Margarida Araújo, Inês Manuel Gonçalves. *N Engl J Med*. 2022 Oct 27;387(17):1597. doi: [10.1056/NEJMicm2108439](https://doi.org/10.1056/NEJMicm2108439).
- Hiker's Feet: Hidden Warning Skin Sign. Saraya T, Kasuga K, Kishimoto M, Ishii H. *Intern Med*. 2022 Aug 15;61(16):2551-2552. doi: [10.2169/internalmedicine.8999-21](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8999-21).
- On the Nose: Anti-MDA-5 Dermatomyositis Manifesting as Perinasal Swelling. Emily Molina, Lisa Christopher-Stine, Jemima Albayda. *Case Rep Dermatol*. 2022 Jan 10;14(1):1-5. doi: [10.1159/000521362](https://doi.org/10.1159/000521362).

Inclusion body myositis

- Atypical presentations of inclusion body myositis: Clinical characteristics and long-term outcomes. Mazen Alamr, Marcus V Pinto, Elie Naddaf. *Muscle Nerve*. 2022 Dec;66(6):686-693. doi: [10.1002/mus.27716](https://doi.org/10.1002/mus.27716).
- Evidence of nerve hypertrophy in patients with inclusion body myositis on lower limb MRI. Mostafa Elmansy, Jasper M Morrow, Sachit Shah, Arne Fischmann, Stephen Wastling, Mary M Reilly, Michael G Hanna, Eman Mohamed Helmy, Saleh Saleh El-Essawy, John S Thornton, Tarek A Yousry. *Muscle Nerve*. 2022 Dec;66(6):744-749. doi: [10.1002/mus.27728](https://doi.org/10.1002/mus.27728).

Sporadische late onset nemaline myopathie

- Progressive Camptocormia With Head Drop and Dysphagia. Shadi El-Wahsh, James Triplett, Con Yiannikas. *JAMA Neurol*. 2022 Dec 12. doi: [10.1001/jamaneurol.2022.4441](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4441).

Myotone dystrofie

- Myotonic dystrophy type 1: a comparison between the adult- and late-onset subtype. Joosten IBT, Horlings CGC, Vosse BAH, Wagner A, Bovenkerk DSH, Evertz R, Vernooij K, van Engelen BGM, Faber CG. Muscle Nerve. 2022 Dec 9. [doi: 10.1002/mus.27766](https://doi.org/10.1002/mus.27766).
- An evaluation of 24 h Holter monitoring in patients with myotonic dystrophy type 1. Joosten IBT, Janssen CEW, Horlings CGC, den Uijl D, Evertz R, van Engelen, BGM, Faber CG, Vernooij K. Europace. 2022 Jul 19;euac104. [doi: 10.1093/europace/euac104](https://doi.org/10.1093/europace/euac104).

Facioscapulohumerale dystrophie

- Experiences of patients with facioscapulohumeral dystrophy with facial weakness: a qualitative study. Sezer S, Cup EHC, Roets-Merken LM, Lanser A, Siemann I, Weikamp JG, Mul K, van Engelen BG, Satink T, Voermans NC. Disabil Rehabil. 2022 Nov;44(22):6775-6782. [doi: 10.1080/09638288.2021.1973122](https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1973122).
- Facioscapulohumeral muscular dystrophy-Reproductive counseling, pregnancy, and delivery in a complex multigenetic disease. Vincenten SCC, Van Der Stoep N, Paulussen ADC, Mul K, Badrising UA, Kriek M, Van Der Heijden OWH, Van Engelen BGM, Voermans NC, De Die-Smulders CEM, Lassche S. Clin Genet. 2022 Feb;101(2):149-160. [doi: 10.1111/cge.14031](https://doi.org/10.1111/cge.14031).
- Positieve resultaten op secundaire uitkomstmaten bij fase 2 trial (link naar [persbericht](#))

Duchenne

- Positieve resultaten van de Fase 3 trial naar het middel Givinostat. Givinostat inhibeert histone deacetylases (HDACs). Link naar het [persbericht](#).
- Long-term outcomes for females with early-onset dystrophinopathy. Saskia L S Houwen-van Opstal, Ramon O Tak, Maaike Pelsma, Frederik M A van den Heuvel, Hermine A van Duyvenvoorde, Edith H C Cup, Lilian T L Sie, Johan S H Vles, Imelda J M de Groot, Nicol C Voermans, Michel A A P Willemsen. Dev Med Child Neurol. 2022 Dec 23. [doi: 10.1111/dmcn.15496](https://doi.org/10.1111/dmcn.15496).

Congenitale myopathieën

- Spectrum of Clinical Features in X-Linked Myotubular Myopathy Carriers: An International Questionnaire Study. Stacha F I Reumers, Frederik Braun, Jennifer E Spillane, Johann Böhm, Maartje Pennings, Meyke Schouten, Anneke J van der Kooij, A Reghan Foley, Carsten G Bönemann, Erik-Jan Kamsteeg, Corrie E Erasmus, Ulrike Schara-Schmidt, Heinz Jungbluth, Nicol C Voermans. Neurology. 2021 Aug 3;97(5):e501-e512. [doi: 10.1212/WNL.00000000000012236](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012236).

Preklinisch onderzoek naar therapieën

- Therapeutic approaches in different congenital myopathies. Gineste C, Laporte J. Curr Opin Pharmacol. 2022 Dec 10;68:102328. [doi: 10.1016/j.coph.2022.102328](https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102328).

Tegelijk stop van twee klinische trials

- DYN101 (Unite-CNM) antisense therapie voor for x-linked myotubulaire myopatie en dynamin 2 centronucleaire myopatie (link naar [persbericht](#))
- Gentherapie bij XL-MTM (4 overleden patienten; link naar [persbericht](#))

Ziekte van Pompe

Effect van hogere dosering

- Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. Ditters IAM, Huidekoper HH, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Hahn A, Mongini TE, Labarthe F, Tardieu M, Chabrol B, Brassier A, Parini R, Parenti G, van der Beek NAME, van der Ploeg AT, van den Hout JMP; European Pompe Consortium project group on classic infantile Pompe disease. Lancet Child Adolescent Health 2022; 6: 28-37. [DOI: 10.1016/S2352-4642\(21\)00308-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00308-4)

Effect van antistoffen tegen Myozyme op klinische uitkomst

- Antibodies against recombinant human alpha-glucosidase do not seem to affect clinical outcome in childhood onset Pompe disease. van Kooten HA, Ditters IAM, Hoogeveen-Westerveld M, Jacobs EH, van den Hout JMP, van Doorn PA, Pijnappel WWMP, van der Ploeg AT, van der Beek NAME. Orphanet J Rare Dis 2022; 17:31. [DOI: 10.1186/s13023-022-02175-2](https://doi.org/10.1186/s13023-022-02175-2)

Extramusculaire manifestaties

- Is the brain involved in patients with late-onset Pompe disease? van den Dorpel JJA, van der Vlugt WMC, Dremmen MHG, Muetzel R, van den Berg E, Hest R, de Kriek J, Brusse E, van Doorn PA, van der Ploeg AT, van den Hout JMP, van der Beek NAME. J Inher Metab Dis 2022; 45:493-501. [doi: 10.1002/jimd.12469](https://doi.org/10.1002/jimd.12469).
- Diffusion tensor imaging of the brain in Pompe disease. Jan J A van den Dorpel, Marjolein H G Dremmen, Nadine A M E van der Beek, Dimitris Rizopoulos, Pieter A van Doorn, Ans T van der Ploeg, Ryan L Muetzel, Johanna M P van den Hout. J Neurol. 2022 Dec 8. [doi: 10.1007/s00415-022-11506-z](https://doi.org/10.1007/s00415-022-11506-z).

Overig

- Macroglossia: A potentially severe complication of late-onset Pompe disease. Charlotte Dupé, Claire Lefeuvre, Guilhem Solé, Anthony Behin, Corinne Pottier, Fanny Duval, Robert-Yves Carlier, Hélène Prigent, Jean Lacau St Guily, Azzeddine Arrassi, Nadjib Taouagh, Dalil Hamroun, Guillaume Nicolas, Pascal Laforêt. Eur J Neurol. 2022 Jul;29(7):2121-2128. [doi: 10.1111/ene.15330](https://doi.org/10.1111/ene.15330).

Spiervermoeidheid/aerobe systeem

- Surface Electromyography Thresholds as a Measure for Performance Fatigability During Incremental Cycling in Patients With Neuromuscular Disorders. Nicoline B M Voet, Christiaan G J Saris, Dick H J Thijssen, Vincent Bastiaans, David E Sluijs, Mariska M H P Janssen. Front Physiol. 2022 Mar 17;13:821584. [doi: 10.3389/fphys.2022.821584](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.821584).
- Efficacy of aerobic exercise on aerobic capacity in slowly progressive neuromuscular diseases: a systematic review and meta-analysis. Sander Oorschot, Merel-Anne Brehm, Joost Daams, Frans Nollet, Eric Lucas Voorn. Ann Phys Rehabil Med. 2022 Dec 1;66(1):101637. [doi: 10.1016/j.rehab.2022.101637](https://doi.org/10.1016/j.rehab.2022.101637).
- Measurement Properties of Aerobic Capacity Measures in Neuromuscular Diseases: A Systematic Review. Tim Veneman, Fieke Sophia Koopman, Joost Daams, Frans Nollet, Eric Lukas Voorn. J Rehabil Med. 2022 Jun 20;54:jrm00289. [doi: 10.2340/jrm.v54.547](https://doi.org/10.2340/jrm.v54.547).

Self-management groepsprogramma

- Mixed methods evaluation of a self-management group programme for patients with neuromuscular disease and chronic fatigue. Yvonne Veenhuizen, Ton Satink, Maud JI Graff, Alexander Ch Geurts, Jan T Groothuis, Baziel Gm van Engelen, Maria Wg Nijhuis-van der Sanden, Edith Hc Cup. BMJ Open. 2021 Aug 25;11(8):e048890. [doi: 10.1136/bmjopen-2021-048890](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-048890).

NEUROCOGNITIE: LEREN EN GEDRAG BIJ DUCHENNE SPIERDYSTROFIE

Dr. Jos GM Hendriksen, klinisch neuropsycholoog, Kempenhaeghe, Centrum voor Neurologische leerstoornissen.

Dr. Sylvia Klinkenberg, kinderneuroloog, Maastricht UMC+ en Kempenhaeghe, Centrum voor neurologische leerstoornissen.

Duchenne spierdystrofie (Duchenne Muscular Dystrophy: DMD) is een ernstige en progressieve erfelijke X-gebonden recessieve aandoening ten gevolge van een mutatie in het dystrofine gen. Deze diagnose is een van de meest voorkomende neuromusculaire aandoeningen op de kinderleeftijd. De afwezigheid van het dystrofine eitwit in spierweefsel maakt spieren meer kwetsbaar voor beschadigingen, dit veroorzaakt progressieve zwakte van dwarsgestreept spierweefsel (Mercuri, Bonneman, Muntoni 2019).

Debutleeftijd van de klachten bij deze jongens is meestal tussen 4-6 jaar, vaker vallen en moeite met opstaan van de grond zijn veelal de eerste klachten. Vervolgens worden er problemen ondervonden met traplopen en treedt geleidelijk achteruitgang van loopfunctie op, met verlies van loopfunctie rond de leeftijd van 12 jaar. Alle jongens ontwikkelen een cardiomyopathie, hiervoor is cardiale ondersteuning middels een ACE-remmer geïndiceerd vanaf de eerste decade. Gedurende de adolescentie treedt er verlies op van arm en handfunctie en ontstaat er een toenemende behoefte aan respiratoire ondersteuning initieel alleen 's nachts echter uiteindelijk ook overdag. Respiratoir en/of circulatoir falen zijn belangrijkste doodsoorzaken. De levensverwachting is de afgelopen decennia door verbetering van zorg en ondersteuning aanzienlijk toegenomen. Daardoor spelen neurocognitieve comorbiditeiten een steeds belangrijkere rol in de kwaliteit van leven van deze jongens en mannen.

Er is de laatste twee decennia dan ook een forse toename van wetenschappelijk onderzoek naar de psychologische en psychiatrische aspecten bij Duchenne spierdystrofie. Er is inmiddels voldoende aangetoond dat DMD gerelateerd is aan een hogere prevalentie van stoornissen in leren en gedrag. Het dystrofine gen zorgt voor productie van verschillende dystrofine isoformen, deze komen niet alleen voor in dwarsgestreept spierweefsel, maar ook in diverse andere lichaamsweefsels, bijvoorbeeld de nieren, maar ook in de hersenen. Deze deficiënte expressie van verscheidene isoformen van dystrofine in het brein en de daarmee samenhangende veranderingen worden beschouwd als de centrale etiologische factor. Mutaties in exonen tussen 45 en 63 lijken geassocieerd met slechtere cognitieve en neuropsychiatrische outcome (Pane, Lombardo, Alfieri et al., 2012). Tijdens een ENMC (European NeuroMuscular Centre) meeting in 2019 over brein gerelateerde comorbiditeiten wordt een overzicht gegeven de huidige kennis op dit gebied (Hendriksen, Thangarajh, Kan & Muntoni, 2020). Daarbij werden de diverse klinische, preklinische en translationele onderzoeken besproken. Een beter begrip van de cognitieve, gedragsmatige en neuropsychiatrische comorbide symptomen die een significante proportie van de jongens en mannen met DMD kunnen beïnvloeden (tot 50%) heeft belangrijke implicaties voor de zorg. Er is in 2020 een grote Europese studie gestart in 7 Europese neuromusculaire centra (BIND brain involvement in dystrofinopathieën) waarvan de eerste resultaten in 2024 verwacht worden (voor uitgebreide informatie over deze multicenter studie zie: www.bindproject.eu).

Tien verschillende domeinen met betrekking tot leren en gedrag kunnen onderscheiden worden (de 'big ten' van Duchenne): dyslexie en dyscalculie binnen het leerdomein; automatiseren, werkgeheugen

en aandacht binnen het neurocognitieve domein; aandachtsdeficiëntiestoornis met hyperactiviteit (ADHD), obsessief compulsieve stoornis (OCD) en autisme spectrum stoornis (ASS) voor het neuropsychiatrische domein en angst en depressie binnen het emotionele domein. Een belangrijk aspect in de klinische praktijk is dat deze beelden vaak een complexe en heterogene overlap laten zien, hetgeen adequate diagnostiek kan bemoeilijken. Een review van de onderzoeksinstrumenten zoals die gebruikt werden in studies naar gedragsmatig functioneren bij DMD laat zien dat in de 51 studies er in totaal 61 instrumenten gebruikt werden (Hellebrekers et al, 2019).

Op gebied van neurocognitie is bekend dat jongens en mannen met Duchenne gemiddeld 1 standaarddeviatie onder het gemiddelde scoren. Weerkamp et al (2022) vonden in review en meta-analyse over 43 studies vanaf 1960 een gemiddelde totaal IQ op de Wechsler schalen van 84.8. Een recente longitudinale follow-up studie van Chieffo et al (2023) bij 73 jongens met DMD laat zien dat het IQ over leeftijd stabiel lijkt te zijn.

Een meta-analyse van Pascual-Morena, Cavero-Redondo et al (2022) over 23 studies naar neuropsychiatrische stoornissen bij DMD laat de volgende gemiddelde prevalentiecijfers zien: 7% voor ASS, 18% voor ADHD en 12% voor OCD. De prevalentiecijfers voor angst en depressiestoornissen was resp. 24% en 11%. Ook deze auteurs vonden een grote variabiliteit in de gerapporteerde prevalenties (bijvoorbeeld voor ADHD worden prevalenties gerapporteerd variërend van 3 % tot 50%) en schrijven deze toe aan o.a. de vaak kleine steekproefgroottes alsook de verschillende instrumenten die gebruikt werden

Wat betreft leerstoornissen komen vaker automatiseringsproblemen voor op vlak van technisch lezen en rekenen. Er zijn er tot nog toe vier studies gedaan naar leesprestaties bij jongens met Duchenne. Daaruit blijkt een sterk verhoogde prevalentie van ernstige leesproblemen: Hendriksen en Vles (2006) vonden een prevalentie van 20 tot 40%.

Klinische trials bij Duchenne spierdystrofie richten zich tot op heden met name op verbetering van de skeletspieren er is nog zeer beperkt onderzoek gedaan naar de behandeling van brein gerelateerde comorbiditeiten.

Bovenstaande bevindingen onderschrijven het belang van vroege opsporing van genoemde comorbiteiten. Daarbij is het van belang dat zorgverleners zich bewust zijn van deze problematiek en de impact ervan voor het algehele functioneren. In de ENMC meeting van 2019 werd de aanbeveling gedaan dat er 'Standard Operation Procedures' worden ontwikkeld voor diagnostiek (ENMC meeting: Hendriksen et al 2020). Onderzoek naar interventie en behandeling staat nog in de kinderschoenen. In de standards of care voor Duchenne spierdystrofie staan enkele algemene aanbevelingen gericht op psychosociale ondersteuning en adviezen voor screening en neuropsychologische diagnostiek (Birnkrant 2018). Evidence based onderzoek ontbreekt nagenoeg. Er zijn vijf studies gepubliceerd die kijken naar het effect van psychofarmaca bij DMD: vier case reports/case studies en 1 observationele studie (Lee et al, 2018; Lionarons et al, 2019, Brusa et al 2022). Deze studies wijzen op een vergelijkbaar effect van psychofarmaca bij DMD als bij andere groepen kinderen. Gangbare psychotherapie zoals acceptance and commitment therapie (ACT) of cognitieve gedragstherapie (CGT) werd in deze populatie nog niet onderzocht. Ook het effect van cognitieve training voor leren en cognitie is nauwelijks onderzocht. Hellebrekers et al (2021) vond een positief effect van werkgeheugentraining.

Vroegtijdige signalering en diagnostiek van deze heterogene, complexe problematiek is essentieel voor optimale behandeling en ondersteuning van deze jongens, mannen en hun naasten. We hopen in deze

voordracht een bijdrage te hebben geleverd aan bewustwording voor deze problematiek en het benadrukken van het belang van verder onderzoek.

Literatuur:

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care and transitions of care across lifespan. *Lancet neurology* 17 p 445-455.

Brusa C, Gadaleta G, D'Alessandro R, Urbano G et al (2022). Psychopharmacological treatments for mental health disorders in patients with neuromuscular diseases: a scoping review. *Brain Sciences*; 2022, 12:176

Chieffo DPR, Moriconi F, Pane M, Lucibello S, Ferraroli E, Norcia G, Ricci M, Capasso A, Cicala G, Buchignani B, Coratti G, Cutrona C, Pelizzari M, Brogna C, Hendriksen J, Muntoni F & Mercuri E. (2023). A longitudinal follow-up study of intellectual function in Duchenne muscular dystrophy over age: is it really stable? *Journal of Clinical Medicine*. 12,403, doi.org/10.3390/jcm12020403.

Hellebrekers DMJ, Wirken JMA, Lionarons JM, van Kuijk SMJ, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen JGM. (2022). Computerized working memory training in males with Duchenne muscular dystrophy: A single case experimental design study. *Neuropsychol Rehabil* Jul 23:1-24. doi: 10.1080/09602011.2022.2096080..

Hellebrekers, DMJ, Lionarons, JM, Faber, CG, Klinkenberg S, Vles, JSH, Hendriksen, JGM. Instruments for the Assessment of Behavioral and Psychosocial Functioning in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy; a Systematic Review of the Literature. (2019). *Journal of Pediatric Psychology*, 44 (10), 1205-1223.

Hendriksen JGM, Thangarajh M, Kan HE, Muntoni F. (2020). ENMC 249th workshop study group. 249th ENMC International Workshop: The role of brain dystrophin in muscular dystrophy: Implications for clinical care and translational research. *Neuromuscular Disorders*; 30(9):782-794.

Hendriksen, JG, Vles JS, Vles (2006). Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatric Neurology*. 34(4): 296-300.

Lee AJ, Buckingham ET, Kauer AJ & Mathews K. (2018). Descriptive phenotype of obsessive compulsive symptoms in males with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of child neurology*, 33(9) 572-579.

Lionarons JM, Hellebrekers DMJ, Klinkenberg S, Faber CG, Vles, JSH, Hendriksen JGM. (2019) Methylphenidate use in males with Duchenne muscular dystrophy and a comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur J. Paediatr Neurol*; 23(1):152-157.

Mercuri E, Bonnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. (2019). *Lancet*: 394 (10213) 2025-2038.

Pane M, Lombardo ME, Alfieri P et al (2012). Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation. *J. Pediatrics*, 161;705-709.

Pascual-Morena C, Caverro-Redondo I, Reina-Gutierrez S, Saz-Lara A, Lopez-Gil JF, Martinez-Vizcaino V. (2022). Prevalence of neuropsychiatric disorders in Duchenne and Becker muscular dystrophies: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 103: 2544-2553.

Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, et al. (2016). Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol*;58(1):77-84.

Weerkamp PMM, Mol EM, Sweere DJJ, Schrans DGM, Klinkenberg PPM, Hendriksen JGM (2022). Wechsler intelligence scale testing in males with dystrophinopathies: a review and meta-analysis. *Brain Sciences*; 12 (11): 1544- 1563.

NEUROMUSCULAIR NIEUWS, ZENUW NIEUWS

Dr. Judith Drenthen

Drs. Maurice Sopacua

Dam van et al. Disease activity in patients with immune-mediated inflammatory diseases after SARS-CoV-2 vaccinations. *Journal of Autoimmunity* 135 (2023) 102984

Baars et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. *Neurology* Publish Ahead of Print DOI: 10.1212/WNL.0000000000201376

Doets et al. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology*. 2022 Feb 1;98(5):e518-e532

Bus et al. Clinical outcome of CIDP one year after start of treatment: a prospective cohort study. *J Neurol*. 2022 Feb;269(2):945-955

Adrichem et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *BRAIN* 2022: 145; 1641–1652

Cornblath et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *BRAIN* 2022: 145; 887–896

Damci et al. Living with small fiber neuropathy: insights from qualitative focus group interviews. *J int med res*. 2022 Nov;50(11):3000605221132463

DIGITALE ZORG

Dr. Jochem Helleman, onderzoeker UMCU

Dr. Martijn Tannemaat, neuroloog LUMC

Dr. Anne Bruijnes, neuroloog MUMC+

Introductie eHealth

eHealth kan op veel manieren gedefinieerd en geïnterpreteerd worden, maar in deze syllabus definiëren we als het verlenen van zorg op afstand door het gebruik van digitale technologie. De laatste jaren is het gebruik van eHealth erg toegenomen, zo wordt het inmiddels bij veel verschillende diagnoses gebruikt, zoals cardiovasculaire aandoeningen, astma, diabetes, kanker en COPD.¹⁻⁵ De reden dat eHealth zo is gegroeid in de zorg, komt door de vele voordelen die het met zich meebrengt. Doordat patiënten vanuit huis regelmatig hun gezondheid en ziekteprogressie kunnen monitoren met behulp van apps en geïntegreerde meetapparatuur, krijgen de behandelaren frequenter informatie over de patiënt dan reguliere zorg en hebben zij een duidelijker beeld van hoe het met de patiënt gaat tussen de bezoeken door, zonder dat de patiënt langs hoeft te komen. Op basis van de thuis-gemeten data kunnen behandelaren bepalen welke stappen er gezet moeten worden, en kan er via eHealth makkelijk gecommuniceerd worden tussen de patiënt en behandelaar. Dit proces maakt zorg makkelijker toegankelijk voor patiënten en vermindert het aantal kliniekbezoeken of ziekenhuisopnames, waardoor de zorglast wordt verminderd.⁶⁻⁸ Tevens verkrijgen patiënten door het thuismonitoren meer kennis over hun ziekte, waardoor ze meer controle ervaren over hun ziekte en beter zelfstandiger hun ziekte kunnen managen.^{1,5} Naast al deze voordelen van eHealth, zijn er ook enkele nadelen, waarvan de meesten betrekking hebben op de financiën en regelgeving rondom eHealth.^{9,10} Het ontwikkelen, opzetten, implementeren en gebruik van eHealth kan namelijk erg duur zijn, en het is vaak lastig om eHealth-gerelateerde zorg te vergoeden vanuit zorgverzekeraars. Daarnaast is de omslag van de zorg een grote uitdaging, aangezien het een volledige verandering vraagt van de manier van werken binnen een medisch centrum. Verder kunnen zorgverleners terughoudend zijn om met eHealth te gaan werken, omdat ze denken dat het de zorg complexer maakt of dat er te weinig fysiek/persoonlijk contact zal zijn met patiënten.

Tot op heden loopt het gebruik van eHealth in de zorg voor mensen met zeldzame spier- en zenuwziekten achter ten opzichte van de meer voorkomende ziektes die eerder zijn genoemd. Gelukkig zijn er voor deze kleinere ziektegroepen ook veel ontwikkelingen op het gebied van eHealth. Hier vertellen wij graag wat meer over voor de ziektes Myasthenia gravis, Myotone dystrofie, en Amyotrofe Laterale Sclerose.

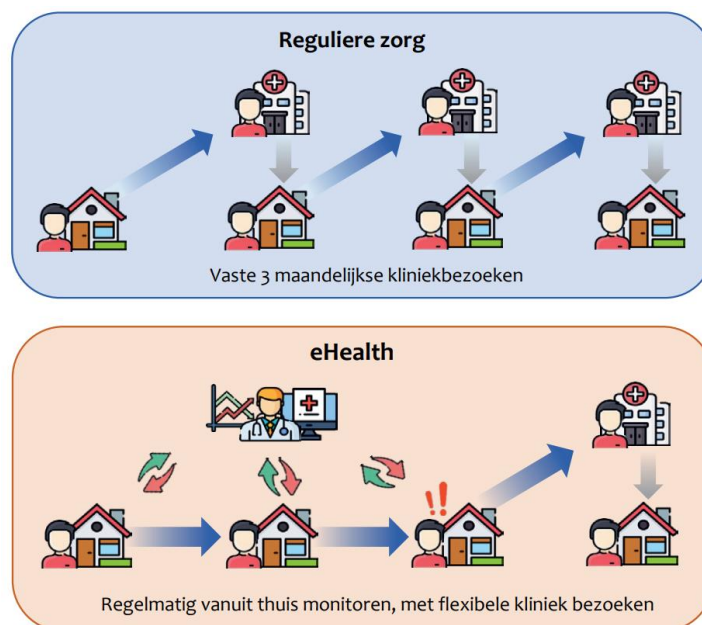
Amyotrofe Laterale Sclerose

Amyotrofe laterale sclerose (ALS) is een progressieve zenuwziekte, wat ertoe leidt dat de zenuwen die de spieren aansturen steeds minder goed werken en uiteindelijk afsterven. Dit leidt tot verlamming van heel veel spieren in het lichaam, waardoor mensen met ALS steeds meer moeite ervaren met dagelijkse activiteiten, zoals lopen, schrijven, praten, eten en zichzelf wassen. De eerste symptomen van ALS zijn te merken in de armen of benen (bijv. niet meer een sleutel kunnen

omdraaien of een klapvoet tijdens het wandelen), of in het spreken en slikken (bijv. moeilijk kunnen articuleren, of snel verslikken tijdens het drinken). Mensen met ALS overlijden gemiddeld 2 tot 4 jaar na de eerste symptomen, al is er een kleine groep die langer dan 10 jaar met de ziekte leeft.¹¹ De meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met ALS is het niet meer zelfstandig kunnen ademen als gevolg van ernstige zwakte van de ademhalingsspieren.¹² Patiënten met zwakte van de ademhalingsspieren kunnen hypoventilatie ontwikkelen, wat leidt tot kortademigheid, vermoeidheid en slaperigheid gedurende de dag en rusteloos slapen tijdens de nacht.¹³

Patiënten met ALS hebben multidisciplinaire zorg nodig. Dit houdt in dat de zorg wordt gegeven door meerdere disciplines, zoals revalidatie, fysiotherapie, psychologie en ergotherapie. De zorg is gericht op het behoud van participatie en kwaliteit van leven, waarbij patiënten regelmatig (elke 3 – 4 maanden) een ALS behandelteam bezoeken in een multidisciplinaire kliniek. Naast kwaliteit van leven verbetert de multidisciplinaire zorg ook de levensduur wanneer dit wordt vergeleken met reguliere (non-specialistische) zorg.¹⁴⁻¹⁷ Een van de meest effectieve behandelingen voor het verlengen van de levensduur van patiënten met een zenuwziekte is non-invasieve beademing. Dit is een vorm van ademhalings-ondersteuning, die patiënten gebruiken wanneer zij onvoldoende zelfstandig kunnen ademen.^{13,18} Om te bepalen wanneer patiënten moeten starten met beademing, is het belangrijk dat de longfunctie regelmatig gemeten en gecontroleerd wordt.

Mensen met ALS zijn over het algemeen positief over de multidisciplinaire zorg die zij ontvangen, al zijn er wel enkele tekortkomingen. Voor een deel van de patiënten is het reizen naar een kliniek niet vanzelfsprekend, aangezien het fysiek belastend en tijdrovend kan zijn door lichamelijke beperkingen.¹⁹ Hierdoor kunnen patiënten niet optimaal zorg ontvangen. Daarnaast worden



patiënten relatief weinig gemonitord tussen de bezoeken door, waardoor de gezondheid van patiënten, die minder vaak naar de kliniek (kunnen) komen, in het geding kan komen. Verder sluiten de vooraf geplande 3-maandelijks bezoeken vaak niet aan bij de behoeftes van patiënten, aangezien de snelheid van de ziekte (en ziekteduur) aanzienlijk kan verschillen per patiënt. Deze

zaken laten zien dat de multidisciplinaire zorg voor mensen met een zenuwziekte moet veranderen, om het bieden van specialistische zorg te optimaliseren.

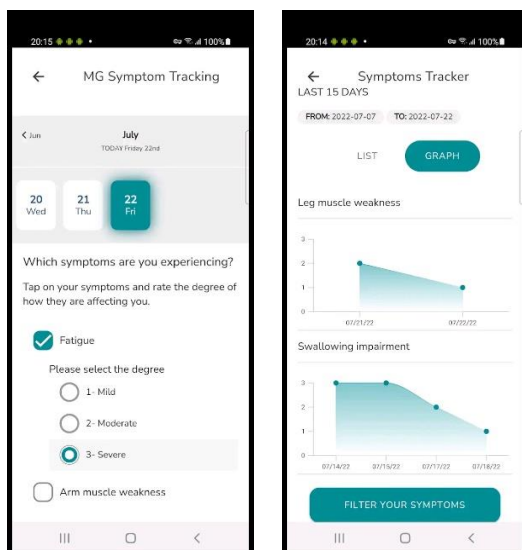
eHealth heeft de potentie om de toegankelijkheid en regelmatigheid van de zorg te verbeteren en de zorglast voor de patiënt te verminderen, bijvoorbeeld door het mogelijk te maken dat patiënten thuis regelmatig gemonitord worden. Dit helpt zorgverleners om de achteruitgang van de ademhaling eerder op te sporen en de timing van non-invasieve beademing te optimaliseren. Ondanks deze veelbelovende voordelen van eHealth en de beschikbaarheid van digitale technologie, is het gebruik van eHealth in de zorg voor patiënten met ALS nog beperkt. Dit wordt bevestigd in een Systematische Review, waarin wordt gerapporteerd dat er tot aan 2020 slechts 16 onderzoeken zijn uitgevoerd naar het gebruik van eHealth voor ALS.²⁰ De Review wijst uit dat er drie soorten eHealth worden gebruikt voor ALS: digitale consulten via video, zelfstandig metingen uitvoeren vanuit huis, en het op afstand monitoren van non-invasieve beademing door artsen. eHealth werd voornamelijk gebruikt door patiënten met ademhalingsproblemen en was gericht op het monitoren van de longfunctie in een vergevorderd stadium van de ziekte. Bevorderende factoren voor de implementatie van eHealth waren een positieve houding van patiënten en zorgverleners richting eHealth, en het bieden van training en ondersteuning aan de gebruikers van eHealth (zorgverleners en patiënten). Zorgverleners hadden vaker twijfels en een meer negatieve houding richting eHealth, vanwege het gebrek aan fysiek en persoonlijk contact, en door technische problemen. Andere belangrijke belemmeringen voor de implementatie van eHealth waren het gebrek aan financiële vergoeding van de zorg en informatie over de kosteneffectiviteit.

Een nadeel van de huidige inzet van eHealth, is dat er met name gericht wordt op een specifieke groep patiënten, wat betekent dat een groot deel van de patiënten (nog) geen gebruik maakt van eHealth. Het zou voordelig zijn om een bredere groep patiënten te kunnen monitoren via eHealth vanaf het begin van de ziekte. Om deze reden heeft de afdeling Revalidatiegeneeskunde van het UMC in Utrecht het eHealth zorgconcept "ALS Thuismeten en Coachen" geïmplementeerd.²¹ Dit zorgconcept kan namelijk door elke patiënt met ALS gebruikt worden, en is bedoeld om naadloos aan te sluiten op de altijd veranderende behoeftes van de patiënt. Dit eHealth zorgconcept bestaat uit een ALS app waarmee patiënten zichzelf kunnen monitoren en berichten naar het medische team kunnen sturen. Daarnaast werden er waarschuwingen bij het medische team geactiveerd wanneer er een achteruitgang van de symptomen werd gemeten, hierop ontvingen de patiënten informatie en feedback van een verpleegkundig specialist. Ongeveer 80% van de patiënten, die werd gevraagd om de eHealth service gebruiken, is er daadwerkelijk mee gestart. Slechts 2 mensen zijn vroegtijdig gestopt, omdat zij eHealth niet geschikt vonden voor hun wensen. In dit onderzoek maakten patiënten langdurig gebruik van eHealth, en voltooiden zij regelmatig thuis 3 soorten metingen. Patiënten die overleden, gebruikten eHealth tot gemiddeld 19 dagen voor hun dood. De meeste patiënten ervoeren het gebruik van eHealth als gemakkelijk, nuttig en niet belastend, en gaven aan tevreden te zijn over flexibele kliniekbezoeken en de continuïteit van de zorg. Zorgverleners rapporteerden dat eHealth van toegevoegde waarde was in de ALS zorg. Op basis van deze bevindingen concluderen we dat ALS zorg, aangevuld met thuismonitoring en regelmatige feedback van een verpleegkundig specialist, geschikt is en positief ervaren wordt door patiënten en behandelaren. Na de positieve resultaten is "ALS Thuismeten en Coachen" breder uitgerold in UMC's en revalidatiecentra verspreid over Nederland.^{22,23}

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is een auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door wisselende en vermoeibare spierzwakte¹. De prevalentie van MG is laag: ongeveer 1 tot 2 per 10.000²⁴. Hoewel alle dwarsgestreepte spieren betrokken kunnen zijn, zijn de extra-oculaire spieren het vaakst en het meest aangedaan^{24,25}. Fluctuerende asymmetrische ptosis en diplopie zijn dan de eerste en voornaamste symptomen bij de meeste patiënten, gevolgd door zwakte van de bulbaire spieren, met onder meer gelaatszwakte als gevolg²⁶. De diagnose van MG is gebaseerd op typische klinische kenmerken in combinatie met de aanwezigheid van auto-antilichamen tegen eiwitten van de neuromusculaire overgang, een afwijkende klinische neurofysiologische tests of een positieve neostigmine-test²⁷. Ondanks de typische semiologie en de beschikbaarheid van een batterij aan aanvullende tests kan het uitdagend zijn de diagnose MG te stellen. Bij 46% van alle MG-patiënten duurt het meer dan een jaar voordat ze de juiste diagnose krijgen²⁸. Bovendien is de wisselende dagelijkse ernst van hun spierzwakte een punt van grote zorg voor alle patiënten met MG. Ziekte-exacerbaties, die gepaard kunnen gaan met een zwakte van de ademhalingsspieren en tot levensbedreigende situaties kunnen leiden, worden bijna altijd voorafgegaan door een toename van de bulbaire spierzwakte of een verergering van de primaire symptomen²⁹. Deze bezorgdheid wordt nog versterkt door het feit dat de zorg voor zeldzame ziekten steeds meer wordt geclusterd in expertisecentra, hetgeen leidt tot langere reistijden naar het ziekenhuis. Een persoonlijk digitaal hulpmiddel in de vorm van een smartphone-app om de ziektesymptomen en kwaliteit van leven te monitoren zou hierin uitkomst kunnen bieden. Een dergelijke app zou gebruikt kunnen worden voor vroegtijdige detectie, of zelfs preventie van exacerbaties, door patiënten in staat te stellen hun immuunsuppressieve medicatie tijdig aan te passen.

Voor myasthenia gravis worden smartphone apps, voor zover ons bekend, nog maar weinig gebruikt in de klinische praktijk. Voor zowel Apple iPhones als voor telefoons met het android besturingssysteem is er een app beschikbaar van de patiëntenvereniging "Myasthenia Gravis Foundation of America". De app biedt enkele basale functies om symptomen en klachten bij te houden. Klaarblijkelijk wordt hij nog niet veel gebruikt: de app is op android-telefoons ongeveer 100 keer gedownload.



Figuur: screenshots van de door de MGFA ontwikkelde smartphone-app om MG symptomen bij te houden.

Opvallend is dat er meerdere apps in ontwikkeling zijn, die geïnitieerd of gesponsord worden door de farmaceutische industrie. In een recente publicatie wordt melding gemaakt van een gepland onderzoek naar de smartphone-app: "MyRealWorldMG"³⁰. Dit is een tweejarig prospectief, observationeel, digitaal, longitudinaal onderzoek bij volwassenen met MG, woonachtig in de volgende landen: de VS, Japan, Duitsland, Frankrijk, het VK, Italië, Spanje, Canada en België. De geplande steekproefgrootte is 2000. De werving zal plaatsvinden via patiëntenverenigingen, sociale media en mond-tot-mondreclame. Deelnemers zullen een smartphone-app gebruiken om te controleren of ze in aanmerking komen, toestemming te geven en gegevens bij te dragen. De geplande gegevensinvoer is als volgt: (1) persoonlijk profiel bij inschrijving - met demografische gegevens, MG-eigenschappen en eerdere zorg; (2) maandelijkse event tracker - huidige behandelingen, zorgbezoeken, behandelingsgerelateerde bijwerkingen, productiviteitsverlies; (3) maandelijkse selectie van gevalideerde generieke en ziektespecifieke patiëntgerapporteerde uitkomsteninstrumenten: EQ-5D-5L, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised scale, Hospital Anxiety and Depression Scale en Health Utilities Index III. Het onderzoek wordt gesponsord door de firma ArgenX en ondersteund door verschillende patiëntenverenigingen. Toegang tot de data wordt gereguleerd door een onafhankelijke wetenschappelijke adviesraad.

Een vergelijkbaar onderzoek is geïnitieerd door de firma UCB, die een smartphone app ontwikkeld heeft waarin patiënten hun symptomen kunnen bijhouden. Over dit onderzoek is vooralsnog nog vrijwel niets gepubliceerd, maar het doel is patiënten te voorzien van informatie waarmee zij hun individuele ziekte-ervaring beter kunnen communiceren met hun zorgverlener en tegelijkertijd gedragsveranderingen kunnen doorvoeren om hun ziekte beter te beheersen. De eerste resultaten hiervan zijn gepresenteerd op de AANEM meeting in 2022, maar nog niet online beschikbaar.

Al met al staat de klinische toepassing van smartphone apps bij MG op dit moment nog in de kinderschoenen. Desondanks lijkt MG, door de wisselende aard en de verschillende behandelmogelijkheden bij uitstek een ziekte waarbij een app meerwaarde kan hebben. De actieve rol van de farmaceutische industrie bij de ontwikkeling van deze apps geeft te denken. Waarschijnlijk is deze rol ingegeven door de komst van nieuwe, vaak dure behandelingen. Enerzijds zijn farmaceutische bedrijven gebaat bij het identificeren van patiënten met relatief ernstige symptomen die onderbehandeld zijn (het vinden van de "unmet medical need") ter rechtvaardiging van de inzet van dure geneesmiddelen; anderzijds biedt het gebruik van een app wellicht ook mogelijkheden om het effect van medicatie nauwkeurig bij te houden, en zo overbehandeling en al te dure medicatie tegen te gaan.

Myotone dystrofie

Myotone dystrofie type 1 (MD) is een autosomaal dominante spierdystrofie, veroorzaakt door een CTG repeatexpansie in het DMPK-gen op chromosoom 19.³¹ De wereldwijde prevalentie is ongeveer 1 per 3000-8000; het aantal patiënten met MD in Nederland wordt geschat op ongeveer 2000.³² De aandoening wordt gekenmerkt door spierzwakte en myotonie. Myotone dystrofie type 1 is echter een multisysteemziekte: naast klachten van de spieren, is er ook betrokkenheid van onder andere hart, longen, maag-darmstelsel en ogen. Daarnaast is er ook cerebrale betrokkenheid, wat zich uit in apathie en verminderd ziektebesef en initiatief.³³ De mate van klachten is afhankelijk van het type myotone dystrofie. Er worden vier types onderscheiden: congenitaal, juveniel, volwassen (adult

onset) en mild (late onset). Hierbij geldt dat de leeftijd waarop de eerste symptomen voorkomen een omgekeerde correlatie heeft het aantal repeatexpansies. De repeatexpansies zijn instabiel en nemen toe bij overerving. Dit betekent dat in opeenvolgende generaties de beginleeftijd vroeger is en de klachten ernstiger.³⁴

De zorg rond myotone dystrofie kan dus complex zijn, omdat de klachten per patiënt sterk uiteen kunnen lopen en niet iedereen dezelfde zorg nodig heeft. In Nederland zijn er twee expertisecentra voor myotone dystrofie: het MUMC+ in Maastricht en het Radboudumc in Nijmegen.³⁵ In deze expertisecentra proberen we de zorg zo goed mogelijk op de patiënt af te stemmen. De benodigde zorg is echter afhankelijk van de ernst en symptomen die optreden. Door de verscheidenheid aan klachten en symptomen zijn meerdere specialisten en paramedici betrokken bij de zorg voor MD-patiënten. Dit leidt vaak tot meerdere ziekenhuisbezoeken of lange ziekenhuisbezoeken waarbij zoveel mogelijk afspraken op één dag worden gepland. Ten gevolge van de cerebrale betrokkenheid en de initiatiefloosheid die bij MD kan optreden, is de compliance aan deze ziekenhuisbezoeken niet altijd even goed. Ook melden MD-patiënten zich ten gevolge van de cognitieve betrokkenheid bij klachten of achteruitgang niet altijd zelf. Daarnaast kan de locatie van beide expertisecentra voor veel patiënten een drempel zijn om te komen. Om deze reden is er bij MD-patiënten een noodzaak tot bemoeizorg om onderbehandeling te voorkomen.

In het onderzoek 'De Digitale Buddy, samen zorgen voor zorg op maat' wordt onderzocht of eHealth een oplossing kan zijn voor MD-patiënten. In deze studie wordt het gebruik van een digitale persoonlijke gezondheidsomgeving (PGO) bij MD-patiënten onderzocht. In een PGO kunnen patiënten hun medische gegevens van verschillende zorgverleners verzamelen en desgewenst ook delen met zorgverleners.³⁵ De Digitale Buddy is een PGO die het complexe zorgproces rondom MD in meerdere opzichten helpt te optimaliseren. MD-patiënten komen nu standaard jaarlijks voor poliklinische controle naar het ziekenhuis. In het expertisecentrum wordt de controle bij de neuroloog of verpleegkundig specialist gecombineerd met een afspraak bij de cardioloog, longarts en soms nog andere specialisten. Dit gebeurt onafhankelijk van de symptomen die patiënten aangeven; deze worden echter pas uitgevraagd tijdens een controle.

Via De Digitale Buddy kunnen patiënten en mantelzorgers via een beveiligde verbinding informatie over hun symptomen digitaal met de behandelend arts of verpleegkundig specialist delen. Ook krijgen ze gerichte informatie over hun symptomen, wanneer ze moeten alarmeren en wat ze zelf kunnen doen bij bepaalde symptomen. Daarnaast kan een ECG, gemaakt door de huisarts, worden geüpload in de PGO en worden beoordeeld door de cardioloog. Het doel is dat de ingevulde informatie gebruikt gaat worden om te bepalen of en welke zorg de patiënt nodig heeft. Hiermee hopen we in de toekomst zorg op maat te kunnen bieden. Patiënten die geen symptomen ervaren hoeven niet naar het ziekenhuis te komen; patiënten die veel symptomen ervaren, komen direct bij de specialisten die ze op dát moment nodig hebben. We hopen hiermee de zorg voor zowel de patiënt en mantelzorger, alsook voor de zorgverlener efficiënter in te richten, zonder dat de expertise van het MD-expertisecentrum voor de patiënt verloren gaat.

Referenties

1. Hanlon P, Daines L, Campbell C, McKinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth interventions to support self-management of long-term conditions: A systematic metareview of diabetes, heart failure, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer. *J Med Internet*

- Res. 2017;19(5).
2. Hazenberg CEVB, aan de Stegge WB, Van Baal SG, Moll FL, Bus SA. Telehealth and telemedicine applications for the diabetic foot: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(3):1–11.
 3. Rawstorn JC, Gant N, Direito A, Beckmann C, Maddison R. Telehealth exercise-based cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(15):1183–92.
 4. Byrne MD. Telehealth and the COVID-19 Pandemic. *J Perianesthesia Nurs [Internet].* 2020;35(5):548–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.06.023>
 5. So CF, Chung JWY. Telehealth for diabetes self-management in primary healthcare: A systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare.* 2018;24(5):356–64.
 6. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Investig Med.* 2017;65(5):899–911.
 7. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci R Pietro, Favale S, Boscolo G, et al. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):416–25.
 8. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: The evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation.* 2012;125(24):2985–92.
 9. Broens THF, van Halteren AT, Nieuwenhuis LJM, Huis in't Veld RMHA, Vollenbroek-Hutten MMR, Hermens HJ. Determinants of successful telemedicine implementations: A literature study. *J Telemed Telecare.* 2007;13(6):303–9.
 10. Ross J, Stevenson F, Lau R, Murray E. Factors that influence the implementation of e-health: A systematic review of systematic reviews (an update). Vol. 11, *Implementation Science.* BioMed Central Ltd.; 2016.
 11. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2017;390:2084–98.
 12. Corcia P, Pradat PF, Salachas F, Bruneteau G, le Forestier N, Seilhean D, et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9(1):59–62.
 13. Dorst J, Ludolph AC. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1–14.
 14. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Aug;77(8):948–50.
 15. Van Den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, De Visser M, Van Der Graaff MM, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology.* 2005 Oct 25;65(8):1264–7.
 16. Rooney J, Byrne S, Heverin M, Tobin K, Dick A, Donaghy C, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: A comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. Vol. 86, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 2015. p. 496–501.
 17. Ng L, Khan F, Mathers S. Multidisciplinary care for adults with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2009.
 18. Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC. Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019 Feb 1;139(2):128–34.
 19. Stephens HE, Young J, Felgoise SH, Simmons Z. A qualitative study of multidisciplinary ALS clinic use in the United States. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2016 Feb 17;17(1–

- 2):55–61.
20. Helleman J, Kruitwagen ET, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Beelen A. The current use of telehealth in ALS care and the barriers to and facilitators of implementation: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2020;21(3–4):167–82.
 21. Helleman J, Van Eenennaam R, Kruitwagen ET, Kruithof WJ, Slappendel MJ, Van Den Berg LH, et al. Telehealth as part of specialized ALS care: feasibility and user experiences with “ALS home-monitoring and coaching.” *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2020;21(3–4):183–92.
 22. Dontje ML, Kruitwagen-van Reenen E, van Wijk E, Baars E, Visser-Meily JMA, Beelen A, et al. Evaluation of the nation-wide implementation of ALS home monitoring & coaching: an e-health innovation for personalized care for patients with motor neuron disease. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1–16.
 23. Dontje ML, Kruitwagen - van Reenen E, Visser-Meily JMA, Beelen A. Implementation and evaluation of an e-health innovation for personalized care for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): protocol for a participatory action research study. *Implement Sci Commun.* 2021;2(1):1–11.
 24. Verschuuren JJ, Palace J, Gilhus NE. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity* 2010;43:344-352.
 25. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29:484-505.
 26. de Meel RHP, Tannemaat MR, Verschuuren J. Heterogeneity and shifts in distribution of muscle weakness in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2019;29:664-670.
 27. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022;21:176-188.
 28. Valko Y, Rosengren SM, Jung HH, Straumann D, Landau K, Weber KP. Ocular vestibular evoked myogenic potentials as a test for myasthenia gravis. *Neurology* 2016;86:660-668.
 29. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007;261:127-133.
 30. Berrih-Aknin S, Claeys KG, Law N, et al. Patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: protocol for a digital observational study (MyRealWorld MG). *BMJ Open* 2021;11:e048198.
 31. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;69:385.
 32. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018;8:507-520.
 33. Montagnese F, Schoser B. New developments in myotonic dystrophies from a multisystemic perspective. *Curr Opin Neurol* 2021;34:738-747.
 34. de Die-Smulders CE, Faber CG, Smeets HJ. [From gene to disease; altered RNA processing as a cause of myotonic dystrophy type 1]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2043-2046.
 35. MD Expertisecentrum [online]. Available at: www.mdexpertisecentrum.nl.
 36. Persoonlijke gezondheidsomgeving [online]. Available at: www.pgo.nl.

