

**SPIERZIEKTEN
CENTRUM
NEDERLAND**

Richtlijn

Autoimmuun Myasthenia Gravis

Versie 1.9

Januari 2022

Inhoudsopgave

Verantwoording	3
Kliniek, diagnostiek, behandeling	4
1. Klinische verdenking myasthenia gravis (MG):	4
2. Diagnostiek.....	5
3. Andere stoornissen van de neuromusculaire transmissie	7
4. Behandeling van autoimmuun myasthenie.....	7
5. Myasthene exacerbatie of crise	9
6. Nieuwe (toekomstige) behandelmogelijkheden.....	10
Flowchart: Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis.....	12
Flowchart: Behandeling Myasthenie Chronisch	14
Flowchart: Behandeling MG exacerbatie.....	15
Flowchart: Prednison opstart flowchart	16
Prednison afbouwschema.....	17
Bijlage 1. Immunosuppressie protocol	18
Prednison	18
Azathioprine.....	19
Mycofenolaatmofetil (Cellcept)	20
Bijlage 2. Medicatie die bij myasthenie tot problemen kan leiden.	21
Bijlage 3. Zwangerschap en Lactatie	22
Bijlage 4. Neonatale myasthenie	24
Bijlage 5. Narcose en operatie	26
Bijlage 6. Klinische schalen.....	27
MG-QoL15, Myasthenia Gravis Quality of Life.....	30
Bijlage 7. Ademhalingscontrolelijst.....	32
Bijlage 8 Neostigminetest	34
Bijlage 9. Standaardteksten voor Elektronisch Patiëntendossier	35
Achtergrond informatie	36
1. Afbouwschema's in de literatuur	36
2. Prednison afbouwschema's UMC's.....	37
Reference List.....	38
Aanvullende Literatuur	39

Verantwoording

Deze richtlijn is tot stand gekomen via de werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziektencentrum Nederland) van de Nederlandse vereniging voor Neurologie. Het uitgangspunt voor deze richtlijn was de recente internationale richtlijn (Neurology 2016;87:419. 2020 update: Neurology 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124. Epub 2020 Nov 3), recente reviews en de bestaande protocollen uit de diverse UMCs. Op basis hiervan werd een eerste versie samengesteld door de neuromusculaire groep in het LUMC. Deze versie is verspreid binnen de centra van Spierziekten Centrum Nederland en besproken op de Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub op 25 oktober 2017. Op basis van de diverse reacties is de tekst aangepast en een nieuwe versie vervaardigd. Deze versie is opnieuw verspreid onder de neuromusculaire centra van het Spierziekten Centrum Nederland en uiteindelijk geaccordeerd in december 2018. Na publicatie op de website van SCN (eind 2018) en is in 2021 geëvalueerd door vertegenwoordigers van de neuromusculaire centra en Spierziekten Nederland en aangepast.

Versies

Versie 1.0 November 2017

Versie 1.1 Mei 2018

Versie 1.3 November 2018

Versie 1.4 December 2018

Versie 1.6 December 2018 gepubliceerd op SCN Website

Versie 1.7 Juni 2021. In deze versie zijn bijdrages verwerkt van:

AMC (Neuromusculaire groep)

ErasmusMC (Neuromusculaire groep)

MUMC+ (Janneke Hoeymakers, neuroloog)

LUMC (Umesh Badrising; Martijn Tannemaat, Jan Verschuuren)

Spierziekten Nederland, Werkgroep Myasthenia (Johan Voerman)

Editeur: Jan Verschuuren

Versie 1.8 September 2021 In deze versie zijn bijdrages verwerkt van:

LUMC NMZ Team (Umesh Badrising, Chiara Straathof, Martijn Tannemaat; Jan Verschuuren)

Editeur: Jan Verschuuren

Versie 1.9 januari 2022. Er is een paragraaf neonatale myasthenie aan toegevoegd

(bijdrage van Remco Visser en Erik Niks)

Richtlijnen bevatten aanbevelingen bedoeld voor medici. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, kan hiervoor beargumenteerd worden afgeweken met documentatie in het medisch dossier. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Kliniek, diagnostiek, behandeling

1. Klinische verdenking myasthenia gravis (MG):

Inspanningsgebonden/fluctuerende spierzwakte, ptosis (meestal asymmetrisch), dubbelzien, aangezichtszwakte, dysfagie (regurgitatie, verslikken van vooral dranken in eerste instantie), dysarthrie (nasale stem), moeite met kauwen en evt. kortademigheid. De klachten verbeteren na rust. Soms is er een minder duidelijk dagritme en een enkele keer zijn de klachten van dubbelzien 's ochtends erger dan 's avonds.

Extra aandachtspunten bij de anamnese:

- alarmsymptomen: ernstige verslikklachten, kortademigheid, snelle progressie van de klachten in de afgelopen dagen (dreigende myasthene crisis)
- zijn er fluctuaties? In welke mate: hoe goed en hoe slecht kan de zwakte zijn?
- nachtelijke klachten, slapeloosheid (kan op ventilatieproblemen wijzen)
- bij bekende MG, die met cholinesteraseremmers behandeld wordt, cholinerge verschijnselen uitvragen: hartkloppingen, overmatig zweten, darmproblemen en mictieproblemen
- algemene moeheid komt veel voor bij MG maar is specifiek en moet niet leidend zijn bij aanpassingen in medicamenteuze behandeling

Aandachtspunten bij neurologisch onderzoek:

- Verdeling van de spierzwakte (oculair, bulbaair, ledematen of ademhalingsspieren of een combinatie)
- Provocatieveproeven: vergelijk kracht voor en na provocatie (zie Bijlage 5)
- Diplopie en ptosis
- Spreken en slikken
- Kracht van de tong (profiel laten maken in de wang)
- Ademhalingsfrequentie (in rust)
- Kracht nekflexoren en nekextensoren
- Proximale kracht in armen en benen (kniebuigingen/opstaan uit stoel zonder armsteun)

AChR MG fenotype ($\pm 85\%$ van alle gegeneraliseerde MG; $\pm 50\%$ van de oculaire MG)

- Veruit de meest frequente vorm van MG.
- Begint meestal met asymmetrische oogspierzwakte met dubbelzien en asymmetrische ptosis. In 10% blijft de ziekte beperkt tot de ogen.
- Uitbreiding van zwakte naar gelaat, bulbaire spieren en proximale ledemaat spieren, waarbij armen meestal meer zijn aangedaan dan de benen.
- NB zeldzaam: in $\pm 4\%$ is er sprake van "limb-girdle" MG en ontbreken de oculaire en/of bulbaire verschijnselen, terwijl er wel ledemaat zwakte is⁹.

MuSK MG fenotype (30% van de Nederlandse non-AChR gegeneraliseerde MG; mondiaal variatie 4-70%)

- Meer dan 80% van de patiënten is vrouw.
- Eén van drie overlappende klinische uitingsvormen:
 - voornamelijk oculaire en bulbaire zwakte, soms tong- en gezichtsatrofie.
 - zwakte van de nek, schouders en ademhalingszwakte, zonder oogspierparesen.
 - fenotype dat niet van AChR-positieve MG patiënten te onderscheiden is.
- Mensen met alleen oculaire klachten hebben praktisch nooit anti-MuSK antilichamen
- a-MuSK+/a-AChR+ patiënten zijn beschreven maar zeer zeldzaam.

LRP4 MG fenotype (2% van de non-AChR MG)

- Grotere groepen patiënten met alleen een hoge titer LRP4 antistoffen zijn nog niet beschreven. Gezien de nauwe relatie tussen MuSK en LRP4 lijkt het logisch dat de kliniek overlapt. Tot dusver wordt LRP4 MG echter vooral beschreven als een late-onset, milde vorm van MG met goede respons op therapie¹⁰

Agrine MG fenotype (2% van de non-AChR MG)

- Agrine MG is zeer zeldzaam. Wordt beschreven als beginnend op jonge leeftijd, mild of ernstig, en matige respons op therapie.

Seronegatieve myasthenia gravis (SNMG) (5% van de totale MG groep)

- Het grootste deel van de SNMG patiënten heeft een puur oculaire vorm van myasthenia gravis. Bij oculaire MG wordt bij ongeveer 50% van de patiënten geen antistoffen aangetroffen. Een asymmetrische, snel wisselende ptosis (vraag patiënt één minuut omhoog te kijken) is zeer kenmerkend voor MG. Een klein deel van de gegeneraliseerde MG is seronegatief. Een deel hiervan heeft waarschijnlijk eigenlijk een zeer lage titer antistoffen, die een vals-negatief resultaat geven in de conventionele diagnostische RIA's. Antistoffen kunnen soms wel worden vastgesteld met een cell-based assay. Deze zijn echter alleen in research setting beschikbaar. SNMG blijft grotendeels een diagnose per exclusionem. Zie tabel met 'Mimics van autoimmuun MG'.

Informatie voor de patiënt

-MG Expertisecentrum : mgexpertisecentrum.nl/

-Patiëntenvereniging Spierziekten Nederland (SN). Zie: spierziekten.nl

-Het Nederlands-Belgische MG Register. Zie: [Nederlands-Belgisch myasthenie-register](http://Nederlands-Belgisch-myasthenie-register)

2. Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van klinische verschijnselen passend bij MG (zie boven).

In combinatie met een of meer van de volgende kenmerken is de diagnose zeer waarschijnlijk:

-aanwezigheid van antistoffen in het serum

-afwijkingen bij EMG

-afwijkingen bij single fiber EMG

Ook de onderstaande testen of bevindingen geven steun aan de diagnose, maar geven minder zekerheid omdat de uitkomsten in grotere mate berusten op een subjectieve beoordeling:

-positieve neostigmine test

-positieve ijstest

-positieve reactie op immuunsuppressie

Antistoffen

AChR en MuSK antistoffen worden bepaald door meerdere laboratoria in Nederland, waaronder de meeste UMC's. Overige antistoffen worden momenteel alleen in kader van research bepaald.

AChR antistoffentiter is verhoogd bij ongeveer 85% van de patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis. Bij oculaire MG is ongeveer 50% AChR positief. De positief voorspellende waarde van deze antilichaam-test benadert in beide gevallen de 100%. N.B. Bij zwak positieve of negatieve anti-AChR kan overwogen worden de test te herhalen.

De diagnostische waarde van LRP4 antistoffen is nog enigszins omstrede. Ze komen namelijk vaak samen met AChR of MuSK antistoffen voor.

Elektrofysiologisch onderzoek

Bij de verdenking op MG verricht eerst repetitieve zenuwstimulatie, en indien deze niet afwijkend is, een single fiber EMG, meestal van de m. orbicularis oculi of de m. frontalis.

- Repetitieve stimulatie

De sensitiviteit bij gegeneraliseerde MG is ongeveer 80-90%, wanneer uitgevoerd door een ervaren onderzoeker.^{11, 12} Bij oculaire MG is dit lager: tussen 30% en 75%. De specificiteit is rond de 90% bij gegeneraliseerde MG, en 90-99% bij de oculaire vorm. Decrement kan ook voorkomen bij recente (re)ïnnervatie, ziekten van de motorische voorhoorncel (ALS), na behandeling met botulinetoxine, myotonia congenita, en andere myopathieën.

Het wordt aanbevolen standaard de n. ulnaris, n. accessorius en n. facialis te onderzoeken

- Single Fiber EMG

De sensitiviteit bij gegeneraliseerde MG varieert tussen 90% en 100%, afhankelijk van de onderzochte spier en de ernst.^{11, 12} Bij de oculaire vorm is dit vergelijkbaar. De specificiteit (ten opzichte van gezonde controles) is, mits goed uitgevoerd, hoog. Afwijkende resultaten kunnen ook worden gevonden bij neurogene aandoeningen, zoals ALS, recente reïnnervatie, alsmede bij chronische myopathieën en chronische externe ofthalmoplegie.

Tabel. Diagnostische waarde van de verschillende onderzoeken in gegeneraliseerde en oculaire MG

DIAGNOSTISCHE WAARDEN	Gegeneraliseerde MG		Oculaire MG	
	Sensitiviteit	Specificiteit	Sensitiviteit	Specificiteit
Anti-AChR	80%	ong 100%	30-75%	ong 100%
Anti-MuSK	30-40%	ong 100%	<15%	ong 100%
Repetitieve stimulatie	80-90%	90%	30-75%	90-99%
Single-fiber EMG	90-100%	95-100%	90-100%	95-100%

Neostigminetest: praktische uitvoering zie bijlage 7

Deze test kan van toegevoegde waarde zijn bij de diagnostiek van autoimmuun myasthenie, indien de antilichamen AChR en MuSK negatief zijn en de uitslagen van electrofysiologisch onderzoek niet conclusief. Bij deze test wordt er neostigmine parenteraal toegediend en het effect op klinische symptomen beoordeeld. De beoordeling heeft een zekere mate van subjectiviteit. Patiënten met anti-MuSK antistoffen kunnen toename van (bulbaire) klachten krijgen, inclusief larynx stridor. Derhalve is het advies de test niet uit te voeren als de MuSK antilichamen nog niet bekend zijn.

Beeldvorming bij MG

Intracraniële afwijkingen

Bij alle patiënten met SNMG wordt aanbevolen minstens eenmaal beeldvorming te verrichten van de hersenen om intracraniële pathologie, met name hersentamlesies²³, als oorzaak uit te sluiten. Meestal zal dit een MRI-schedel betreffen.

Thymoom

Verricht bij alle patiënten met klinische MG een CT of MRI-thorax met als vraag "thymoom?". Een thymoom is in principe een operatie indicatie (zie hieronder bij "beleid"). Patiënten met een thymoom hebben bijna altijd meer dan oculaire klachten. Patiënten met MG zonder AChR antistoffen hebben vrijwel nooit een thymoom. Vooral bij oculaire AChR negatieve MG is de opbrengst te verwaarlozen. Er zijn enkele case reports in de wereldliteratuur die bovenstaande uitzonderingen beschrijven. Om deze reden is het advies een overtuigend klinische seronegatieve MG altijd beeldvorming van de thymus te doen om een thymoom uit te sluiten, maar het is goed te verdedigen wanneer men bij AChR negatieve patiënten beeldvorming achterwege laat.¹⁻³

Het is de vraag of men in de loop der tijd na een initieel negatieve beeldvorming ooit nog eens een scan moet herhalen. Dit moet zeker niet binnen 5 jaar na de eerste scan gebeuren daar een thymoom zeer langzaam groeit. Er is incidenteel wel eens een patiënt bij wie later in het verloop van de aandoening toch nog een thymoom verschijnt maar dit is een grote uitzondering. Standaard herhalen is zeker niet nodig. Indicaties voor herhalen kunnen zijn therapieresistentie of een forse relapse.

Beleid bij (verdenking) thymoom

Bij verdenking thymoom is het advies verwijzing naar longarts of oncoloog.

Thymectomie is geïndiceerd bij alle patiënten een thymoom, indien de algemene conditie een operatie toelaat. Er volgt nabestraling als verwijdering niet radicaal is geweest. Soms wordt chemotherapie gegeven bij maligne thymomen. Radiotherapeut en/of oncoloog zijn dan hoofdbehandelaar. Follow-up van het thymoom geschiedt via de longarts.

3. Andere stoornissen van de neuromusculaire transmissie

Uitgebreide bespreking valt buiten het bereik van deze richtlijn.

- Myastheen syndroom van Lambert-Eaton (bovenbeenzwakte op de voorgrond, vaak autonome verschijnselen, tintelingen en areflexie, verbeterend bij inspanning, cholinesteraseremmers helpen matig, VGCC antistoffen)
- Congenitale myasthenie (genetisch)
- Intoxicaties (botulisme, slangengif, niet fluctuerend, soms autonome verschijnselen)
- Neonatale myasthenia gravis, een voorbijgaand myastheen syndroom, wordt veroorzaakt door passieve overdracht van maternale antistoffen bij de geboorte.

4. Behandeling van autoimmuun myasthenie.

Cholinesteraseremmers

Pyridostigmine (Mestinon®) 3 - 6 dd 30 - 90 mg (begindosis 1-3 x 30 mg), meestal maximaal 720 mg per dag en 120 mg per keer.

Geef geen nachtelijke dosis aan de patiënt, dit veroorzaakt veel onrust. Wanneer een patiënt ook 's nachts cholinesteraseremmers nodig heeft is immuunsuppressie geïndiceerd.

Neostigmine of pyridostigmine is parenteraal te gebruiken als diagnosticum voor het bijstellen van de medicatie. Mestinon retard (180 mg) wordt alleen geadviseerd als de overbrugging van de nacht te lang is en patiënt reeds 's morgens vroeg ernstige symptomen heeft. Ongeveer 50% van de patiënten komt uit met alleen cholinesteraseremmers.

Distigmine (Ubretid®): Begindosering 5 mg 1x/dag, ½ uur vóór of 2-3 uur ná de maaltijd, vervolgens titreren, meestal tot maximaal 15 mg. Praktisch gezien is een éénmalige dosis 's ochtends voor de maaltijd het handigst. De lange werkingsduur maakt elke 2-3 dagen doseren mogelijk maar maakt flexibel doseren niet goed mogelijk. Distigmine wordt hierdoor weinig gebruikt.

Indien cholinesteraseremmers nimmer een goed effect hebben gehad, is het aan te bevelen deze medicatie te staken. De medicatie kan in één keer worden gestopt. Patiënten kennen op een gegeven moment hun eigen ritme en mogen de pyridostigmine variëren naar eigen inzicht.

Contra-indicaties: bij aanwezige antistoffen tegen MuSK zijn paradoxale reacties beschreven na het starten van pyridostigmine (Hatanaka et al. Neurology 2005, 1508-9; Lareb database). Geadviseerd wordt om voorzichtig te zijn met cholinesteraseremmers bij MuSK positieve patiënten met kortademigheid of bulbaire klachten in verband met het risico op respiratoire insufficiëntie.

	tablet dosis / mg	werkings - duur	equivalent per os	equivalent i.v. / i.m.
Pyridostigmine / Mestinon	10, 60	2.5-4 h	60	2
Mestinon retard	180	6-8 h		
Prostigmine / Neostigmine	15	2-3 h	15	0.5

Bijwerkingen: bij cholinerge bijverschijnselen (buikkrampen diarree) start oraal atropinesulfaat 1-6 x daags 0,125 - 0,25 mg (in drank vorm overal verkrijgbaar, tabletten van 0,25 mg zijn op de markt maar niet overal op voorraad). Toedienen bij een of meerdere toedieningen van pyridostigmine op geleide van de klachten van patiënt. Meestal volstaat 3 x per dag, aangezien de halfwaardetijd van atropine 2-5 uur is. Bij ouderen is de halfwaardetijd vaak langer en is er een grotere kans op bijwerkingen. Atropine kan hartkloppingen, aritmie of urineretentie (bij prostaathypertrofie) veroorzaken, dus terughoudendheid bij ouderen is geboden.

Recept voor Mestinon retard 180 mg dient vergezeld te gaan van een formulier voor niet-geregistreerde medicatie. Dit kan via de eigen apotheek besteld worden (duur minimaal een week).

Immuunsuppressie

Zie schema's in bijlage 1

Thymectomie

Geadviseerd wordt te overleggen met een neuromyoloog alvorens verwijzing naar een thoraxchirurg.

Een recente trial¹⁴ toont aan dat patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis en positieve antistoffen tegen acetylcholine receptoren zonder thymoom baat kunnen hebben bij een thymectomie. De studiepopulatie in deze trial betrof patiënten tussen de 18-65 jaar met een ziekte duur korter dan 5 jaar.

Bij deze populatie bestaat dus in principe een indicatie voor een thymectomie en in sommige centra vindt men beeldvorming voorafgaande aan de operatie overbodig.¹⁴ De beslissing tot thymectomie hangt dus niet af of de thymus al van niet vergroot is bij beeldvorming. Bij jonge mensen wordt een actieve, persisterende thymus soms voor een thymoom aangezien.

Het aantal patiënten in de trial dat ouder was dan 50 jaar was vrij gering, met 8 patiënten in de prednison groep en 9 in de gecombineerde prednison+thymectomie groep. Het verschil was niet significant, mede door de kleine aantallen. Echter, de primaire uitkomstmaat liet onder de 50 jaar een verschil van 3,2 zien en boven de 50 jaar slechts 0,6.^{20,22} Om die reden pleiten we voor enige terughoudendheid bij het aanbieden van een thymectomie bij patiënten tussen 50 en 65 jaar. De internationale consensus groep adviseert alleen een thymectomie tussen 18- en 50 jaar.²²

In de oudere groep is ons advies om (toch) de grootte van de thymus en de ernst van de MG mee te wegen. Een oudere patiënt met een duidelijk zichtbare thymusrest bij beeldvorming en actieve, gegeneraliseerde ziekte zal wellicht meer baat hebben bij thymectomie dan een mild aangedane patiënt zonder duidelijk zichtbare thymusrest en een goede respons medicatie.

Anti-MuSK positieve patiënten hebben waarschijnlijk geen baat en seronegatieve gegeneraliseerde MG-patiënten hebben mogelijk baat bij een thymectomie (expert opinion).

De AAN Practice Parameter Update (Gronseth, Neurology, 2020) benadrukt dat in internationale thymectomie trial alle thymectomieën gedaan zijn middels een sternotomie en radicale verwijdering van alle thymusweefsel. De richtlijn geeft aan dat er momenteel verschillende operatietechnieken zijn en dat patiënten -uit cosmetische overwegingen- vaak zullen kiezen voor

een videoscopische benadering. In Nederland vindt een thymectomie over het algemeen plaats middels Da Vinci robot-assisted chirurgie (minimaal invasief). Dit is mogelijk in het MUMC+ en LUMC. De AAN richtlijn adviseert om met patiënten te bespreken dat het niet zeker is dat bij andere operatie technieken, dan de radicale transsternale benadering, een zelfde gunstig resultaat behaald kan worden. In het ideale geval zou een nieuwe prospectieve trial die transsternale benadering vergelijkt met de videoscopische benadering uitsluitsel kunnen geven, maar de kans dat een dergelijke uitgebreide trial plaats zal vinden is niet erg groot.

Advies

- bespreek de mogelijkheid van thymectomie met iedere patiënt met AChR MG zonder aanwijzingen voor een thymoom en met een leeftijd tussen 18 en 65 jaar.
- bespreek met de patiënt dat wij er van uit gaan dat een thoroscopische thymectomie net zo goed is als een open chirurgische ingreep middels sternotomie.

5. Myasthene exacerbatie of crise

Patiënt met MG met dreigende respiratoire insufficiëntie (hypoventilatie leidend tot CO₂-stapeling en niet noodzakelijkerwijs O₂-daling) en beademingsbehoefte.

Passend hierbij: aanvallen van dyspnoe, toegenomen bulbaire zwakte, onrust en slapeloosheid, tachycardie en hypertensie. Verder is de reactie op cholinesteraseremmers vaak slechter (door gebrek aan functionele receptoren) en treden versneld cholinerge verschijnselen op. In het ziekenhuis regelmatig (elke 2 uur) beoordelen van klinische parameters; ademhalingscontrole (zie bijlage voor eenvoudige klinische bedside testen), polsfrequentie en tensie.

Bij een dreigende crisis blijft de bloedgaswaarde vaak lange tijd (verraderlijk!) goed. Daardoor moeten m.n. andere parameters (ademhalingsfrequentie, hardop tellen in één ademdeug, inspectie gebruik hulpademhalingsspieren, worden gebruikt om de ademfunctie te volgen. Ook kunnen vitale capaciteit (VC)-metingen gebruikt worden. Dit is een kwantitatieve maat, maar steeds meten kan ook onrust versterken. Een patiënt 's-nachts wakker maken om de VC te meten is niet de bedoeling. Een slapende patiënt met MG die rustig ademhaalt is op dat moment niet bedreigd.

De **behandeling** van een **myasthene crise** is gebaseerd op de volgende pijlers:

De aanduiding myasthene crise wordt gereserveerd voor een ernstige exacerbatie met respiratoire insufficiëntie of een duidelijke dreiging daarvan.

1. Geef patiënt rust en let met name op verslikken en de ademhaling.
2. Bij geïntubeerde patiënt cholinesteraseremmers stoppen (in verband met slijmvorming). Herstarten rondom detubatie.
3. Overweeg de orale pyridostigmine om te zetten in continue intraveneuze toediening via een pomp. De directe omrekeningsfactor is: i.v.-dosis = 1/30 orale dosis. Het is bovendien aanbevolen met een nog lagere i.v. dosis te starten (om een cholinerge crisis (zie onder) te voorkomen en omdat de omrekeningsfactor per persoon nogal verschilt).
4. Laagdrempelig overplaatsing naar MC/IC en intuberen bij dreigende respiratoire insufficiëntie (onder andere bij gemeten VC minder dan 20 ml/kg lichaamsgewicht (dus absoluut < 1000-1500 ml bij volwassene) of een daling van de VC met 20% bij liggende meting ten opzichte van voorgaande zittende meting).
5. Opsporen en eventueel behandelen van een onderliggende oorzaak zoals een intercurrente infectie, thyreotoxicosis, een over- dan wel onderdosering van cholinesteraseremmers.
6. Behandeling: in prednison-naïeve patiënten die geïntubeerd zijn of op de intensive care bewaakt worden kan direct met prednison begonnen worden (zie bijlage). Vele van deze patiënten zullen uiteindelijk ook azathioprine krijgen maar in een crisissituatie zal dit middel niet werken. Het verdient dus overweging dit middel pas te starten wanneer de patiënt in

betere doen is, om niet ook nog met eventuele bijwerkingen van azathioprine geconfronteerd te worden tijdens de crise.

7. Behandeling: plasmaferese of immunoglobuline i.v. in de acute fase (Klasse 2); gecombineerd met onderhoudsdosering prednison (Klasse 3); overleg specialist neuromusculaire ziekten. Klinische trials suggereren een vergelijkbaar effect van plasmaferese en i.v. immuunglobuline. Expert consensus is echter dat plasmaferese sneller werkt en effectiever is. De keuze tussen deze twee is afhankelijk van comorbiditeit en beschikbaarheid.⁸

Probleem: onderscheid tussen een myasthene crise en een cholinerge crise (door overdosering cholinesteraseremmers) is soms lastig. Bij cholinerge crisis is er sprake van 1) muscarinerge verschijnselen: hypersalivatie, zweten, braken, diarree, bronchospasme, incontinentie; 2) nicotinerge verschijnselen: spierzwakte, fasciculaties; en 3) overige verschijnselen: verwardheid, angst, hoofdpijn.

Behandeling cholinerge crise: staak cholinesteraseremmers, atropine i.v., 1 mg tegen muscarinerge verschijnselen, z.n. intubatie/beademing.

6. Nieuwe (toekomstige) behandel mogelijkheden

Anti-CD19/CD20 monoclonale antistoffen

Rituximab

CD 19 en CD20 zijn eiwitten op de oppervlakte van bepaalde subtypes van B-cellen. Rituximab is een monoclonale antistof gericht tegen CD20. Een formele review van de beschikbare case studies laat een gunstig klinisch effect zien bij de behandeling van AChR MG en MuSK MG. De BeatMG fase 2 trial, die tot nu toe alleen in abstract vorm gepubliceerd is, heeft het eindpunt ‘corticosteroid-sparend effect’ niet gehaald. De beschikbare data suggereren dat MuSK MG beter reageert op rituximab dan AChR MG. De huidige data suggereren dat rituximab een goed effect kan hebben bij MuSK MG en in mindere mate bij AChR MG. Er bestaat een indicatie indien deze aandoeningen onvoldoende reageren op een behandeling met corticosteroiden en conventionele immuunsuppressiva. Het effect treedt meestal pas op enkele maanden na start van de behandeling. Na behandeling blijven de CD19/CD20 cellen vaak een jaar laag tot afwezig in het perifere bloed. Afhankelijk van de co-medicatie moet overwogen worden de patiënten te beschermen tegen opportunistische infecties middels antibiotica profylaxe.

Andere anti-CD20 monoclonalen, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, en anti-CD19 monoclonaal inebilizumab zijn in ontwikkeling.

Complement remmers

Complement speelt een belangrijke rol in de pathogenese van AChR MG. Er is momenteel een complement remmer, eculizumab, geregistreerd voor gebruik bij refractaire AChR MG en verschillende andere worden momenteel onderzocht in klinische trials.

Eculizumab

Eculizumab is een gehumaniseerd monoclonale antistof die het terminale complement eiwit C5 bindt. Dit verhindert de splitsing van C5 in C5a en C5b, waardoor het C5b-geïnduceerde ‘membrane-attack complex’ zich niet kan vormen.

Eculizumab is momenteel goedgekeurd voor de behandeling van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie, atypisch hemolytisch uremisch syndroom, neuromyelitis optica spectrum disorder, en gegeneraliseerde refractaire MG. Een behandeling met eculizumab laat gewoonlijk binnen enkele weken een gunstig klinisch effect zien. In mensen met een zeldzame C5 mutatie (3,5% van de Japanners) werkt eculizumab niet.

Eculizumab kan in Nederland worden gebruikt voor de behandeling van gegeneraliseerde, refractaire auto-immun MG, mits een aanvraag is goedgekeurd door een inhoudelijke commissie.

Momenteel is SCN betrokken bij het ontwikkelen van de richtlijn die hierin voorziet. De kosten voor een behandeling bedragen momenteel ongeveer 300.000 euro per patiënt per jaar.

Bij MuSK MG speelt complement waarschijnlijk geen rol en is eculizumab niet geïndiceerd. Bij LEMS speelt complement waarschijnlijk een kleine rol, en is eculizumab waarschijnlijk minder effectief, maar hier zijn geen publicaties over beschikbaar.

Ravulizumab

Ravulizumab is een gehumaniseerd monoclonale antistof die, net als eculizumab, het terminale complement eiwit C5 bindt. Het is een gemodificeerde versie van eculizumab met een langere halfwaardetijd. Daardoor hoeft het naar verwachting maar een keer in de 8 weken te worden toegediend, in plaats van iedere 2 weken voor eculizumab. Momenteel lopen nog klinische trials voor de toepassing bij AChR MG.

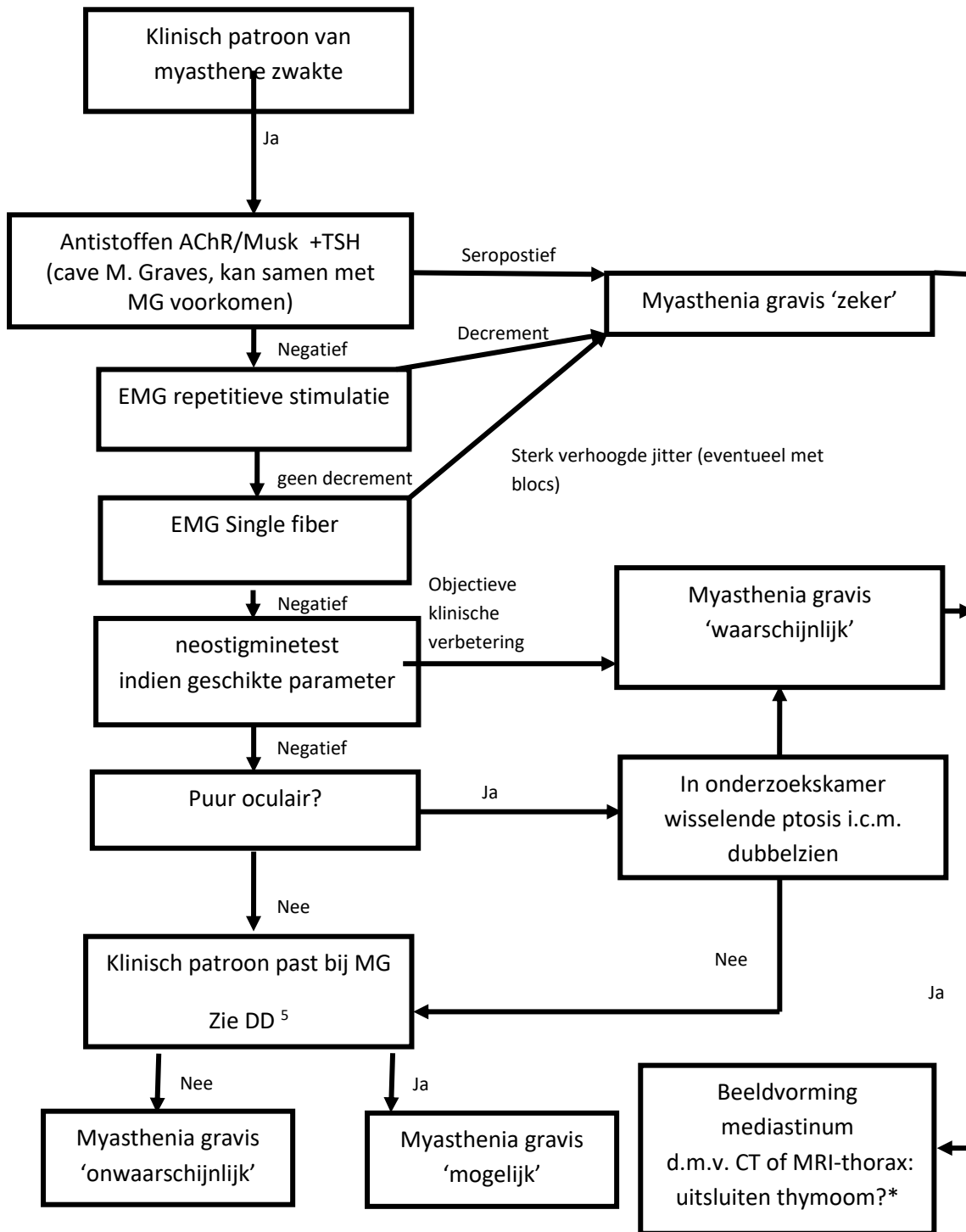
Zilucoplan

Zilucoplan is een klein macrocyclisch peptide dat bindt aan C5. Het verhindert de splitsing in C5a en C5b en blokkeert ook de interactie van C5b en C6. Fase 3 klinische studies voor de toepassing bij AChR MG lopen nog.

FcRn blokkers

De neonatale Fc receptoren (FCRn) zijn vernoemd naar de eerste ontdekking van hun functie: de transmissie van IgG over de placenta van moeder naar kind. De receptor is echter ook aanwezig in het vasculaire epitheel en vervult daar een belangrijke rol bij het metabolisme van het circulerend IgG. FcRn blokkers blokkeren de binding van IgG aan de receptor. Als gevolg daarvan wordt IgG in de bloedvatwand versnelt afgebroken. Het effect is vergelijkbaar met dat van een plasmaferese. Momenteel zijn verschillende type FcRn blokkers in verschillende fasen van klinische ontwikkeling. Efgartigimod, rozanilixizumab, nipocalimab(M281) en batoclimab(RVT-1401). Nog geen van deze middelen is momenteel geregistreerd in Nederland.

Flowchart: Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis

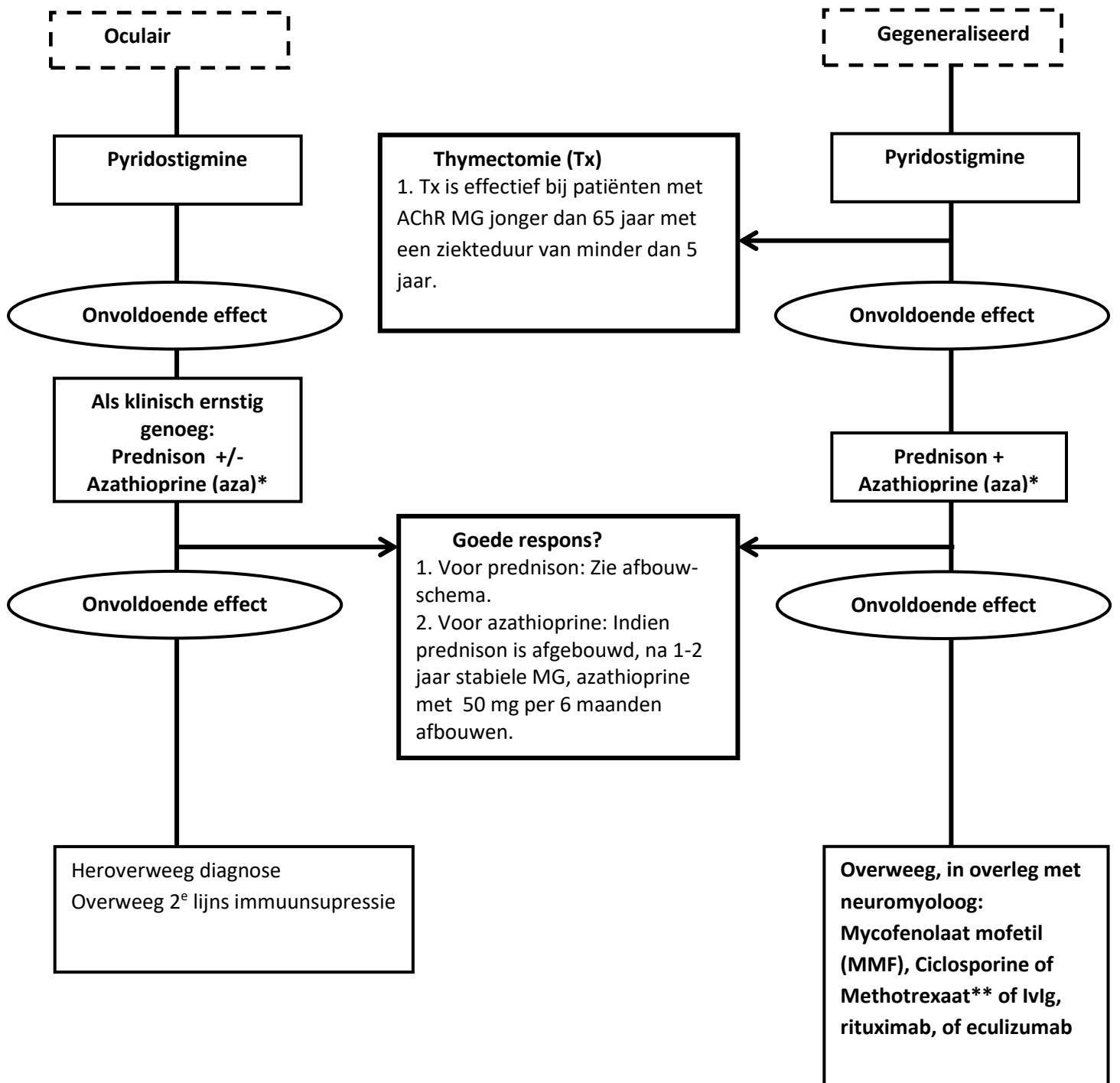


***Thymoma in seronegative MG is extremely rare, but has been reported in a few cases of MG¹⁻³**

Mimics van autoimmuun myasthenia gravis

Erfelijke aandoeningen	Ptosis	Ophthalmoparese	Diplopia	Asymmetrie
Zenuw				
CFEOM	ja	ja	nee	nee
Synaps				
Congenital Myasthenic Syndrome	ja	ja	zelden	nee
Spier				
Progressive External Ophthalmoplegia (PEO)	ja	ja	zelden	nee
Pompe disease	ja	nee	nee	ja
OPMD	ja	ja	zelden	nee
Myotonic dystrophy	ja	zelden	nee	nee
Centronuclear myopathy	ja	ja	nee	nee
Verworven aandoeningen	Ptosis	Ophthalmoparese	Diplopia	Asymmetrie
Hersenen				
Progressive Supranuclear Palsy	nee	ja	nee	nee
Internuclear ophthalmoplegia (beroerte, MS)	nee	ja	ja	nee
Wernicke Encephalopathy	zelden	ja	ja	nee
Hersenstam tumor	ja	ja	ja	ja
Zenuw				
Miller-Fisher syndrome	ja	ja	ja	ja
Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy	ja	ja	ja	ja
Bell's Palsy	ja	nee	nee	ja
Horner	ja	nee	nee	ja
Tolosa–Hunt syndroom	ja	ja	ja	ja
Synaps				
Autoimmuun LEMS	ja	zelden	ja	ja
Autoimmuun Myasthenia gravis	ja	ja	ja	ja
Botulisme	ja	ja	ja	nee
Acetylcholinesterase intoxicatie	ja	ja	ja	nee
Spier				
Orbital lymphoma	zelden	ja	ja	ja
Idiopathic Orbital myositis	zelden	ja	ja	ja
IgG4-related disease van de orbita	zelden	ja	ja	ja
Thyroid orbitopathy / Graves' disease	nee	ja	ja	ja
Rare presentation of Crohn's disease	nee	zelden	zelden	ja
Rare presentation of Amyloidosis	nee	zelden	zelden	ja

Flowchart: Behandeling Myasthenie Chronisch



Azathioprine (aza)

*Bij patiënten met oculaire MG, overwegen om eerst met monotherapie prednison in lage dosering (zie prednison schema) de klachten onder controle te krijgen. Het additionele effect van aza bij oculaire MG is niet bewezen.

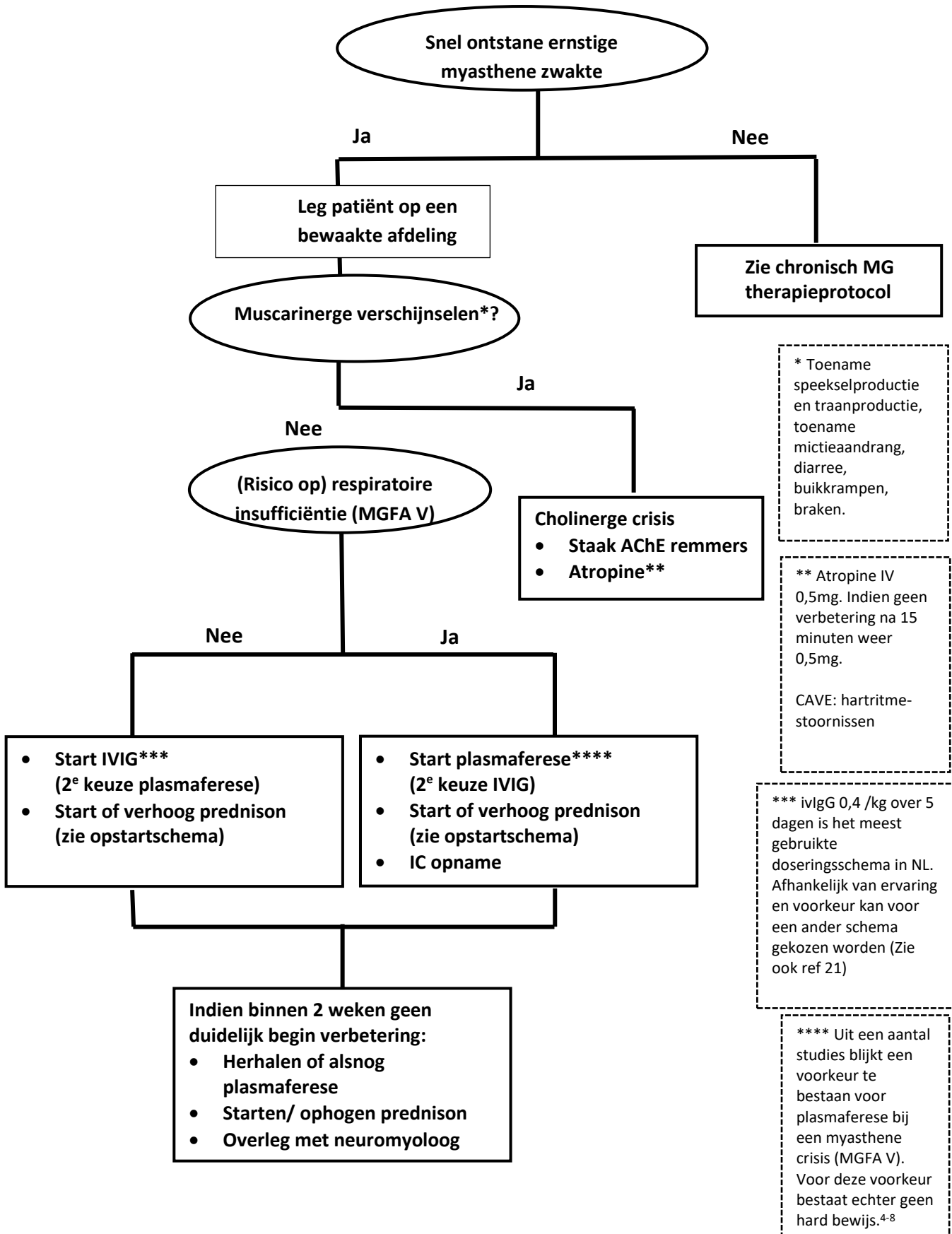
MMF, Ciclosporine & Methotrexaat

** De effectiviteit van MMF
Ciclosporine en Methotrexaat zijn bij trial onderzoek omstreden maar bij sommige patiënten heeft het zonder meer een additionele waarde.

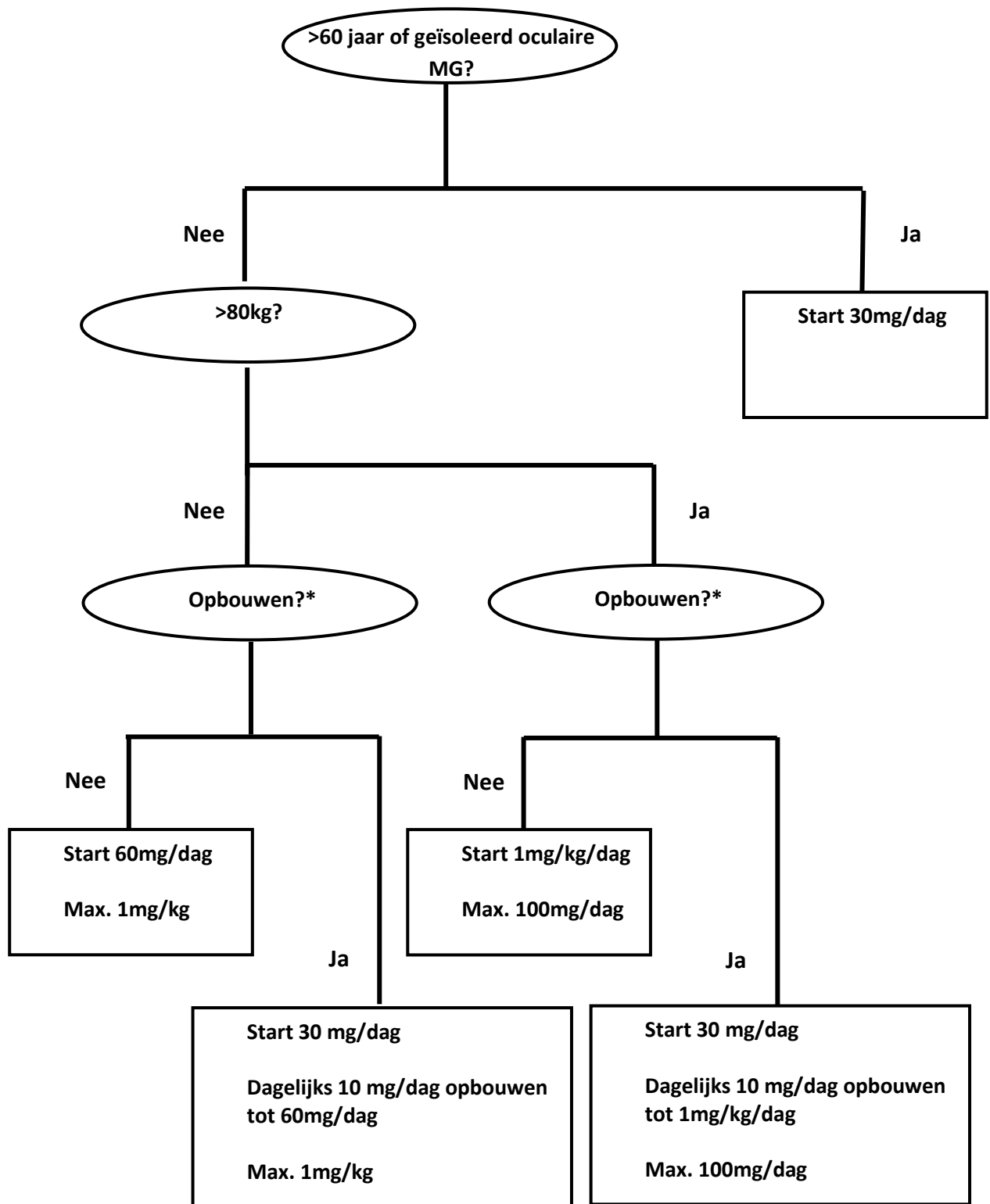
Evaluatie effect

- Pyridostigmine laat gewoonlijk binnen enkele uren een positief effect zien.
- Bij prednison treedt een positief effect meestal binnen 2-6 weken op.
- Azathioprine/mycopenolaat mofetil laten na 4-12 maanden een prednisonsparend effect zien.

Flowchart: Behandeling MG exacerbatie



Flowchart: Prednison opstart flowchart



* Er is geen bewijs dat opbouwen gunstiger is dan meteen beginnen met de maximale dosering. Voordeel van hoog starten dat de totale hoeveelheid prednison (area under the curve) die de patiënt binnen krijgt, minder is dan bij opbouwen. Bij opbouwen kan effect ook langer op zich laten wachten. Bij starten van prednison kan een terugval optreden, meestal binnen ongeveer een week. Dit is vooral voor patiënten met forse bulbaire klachten en/of respiratoire klachten bedreigend. Overweeg om bij deze patiënten klinisch te starten met prednison en "profylactisch" IVIG erbij te geven.

Prednison afbouwschema

In beginsel kan na 4 weken dagelijks inname gestart worden met afbouwen, stappen van 10 mg is in het begin meestal goed te doen. Er is geen hard bewijs hoe snel afgebouwd kan of moet worden. Zie ook pagina 32-33. Het basisprincipe is dat er tot 30 mg per dag “snel” kan worden afgebouwd en daaronder “langzaam”. Het tempo wordt ook in belangrijke mate bepaald door de reactie van de patiënt op de medicatie. Bij een patiënt die snel volledig in remissie gaat, kan men sneller afbouwen dan bij een patiënt waarbij dit moeizaam verloopt en nog enige restzwakte aanwezig blijft.

Er zijn verschillende schema's in gebruik. Belangrijk is dat de dosering verlaagd wordt en dat de patiënt dit weet en het schema duidelijk besproken is. Omdat het te verwachten effect van prednisonsparende therapie (zoals Azathioprine) pas na minimaal 6 maanden te verwachten is, zal in de praktijk deze periode overbrugd moeten worden met voldoende steroïden. Onderstaan een mogelijk schema.

Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 2 weken met (mg)...
40-100*	10
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
20-40	10 (of 5 per 2 weken)
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
10-20	5
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	stop afbouwen gedurende 3 mnd**
10	
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
0-10	2,5

* In het verleden is vaak een alternerende dosis geadviseerd voor het behoud van de bijnierfunctie tijdens de therapie. Het nut hiervan is niet bewezen, daarom heeft elke dag doseren i.p.v. “alternate days” de voorkeur, aangezien dit patiëntvriendelijker is en het risico verkleint dat pillen vergeten worden. Meer dan 100 mg per dag is zeer uitzonderlijk en een om de dag schema bij dergelijk hoge doseringen is niet gewenst. ⁶⁻⁸

** Het is te overwegen om bij 10 mg gedurende 3 maanden te stoppen met afbouwen. Zo kan bepaald worden of de ziekte echt stabiel is. Bij te snel verder afbouwen lijkt de kans op terugval groter. Bij een dosis van 10 mg hebben de meest patiënten geen last meer van bijwerkingen.

Bijlage 1. Immuunsuppressie protocol

Prednison

- a. **Dosering:** zie protocol 'Immuunsuppressie: prednison opstart en afbouw bij myasthenia gravis'
- b. **Voorzorgsmaatregelen**
 - Bij ernstige MG (bulbair/kortademig) klinisch instellen ivm mogelijke respiratoire problemen door een tijdelijke verslechtering in de eerste week bij start van corticosteroïden. Overweeg IVIG ter ondersteuning.
 - Overweeg altijd osteoporose preventies: zie [richtlijn osteoporose en fractuurpreventie](#)
 - Overweeg alleen maagbescherming bij bekende maagproblematiek of nieuwe maagklachten tijdens gebruik van corticosteroïden.
 - Corticosteroïden maskeren infecties en verlagen de weerstand.
- c. **Controles glucose, elektrolyten, gewicht en bloeddruk (kunnen gevraagd worden aan de huisarts)**
 - Tijdens begin van de therapie regelmatig (bij start, na 2 weken, na 4 weken, en dan per maand, en dan per 3 maanden) controleren; hierna in afnemende frequentie, mede afhankelijk van de bevindingen.
 - Bij gelijktijdig gebruik met kaliumuitdrijvende diuretica regelmatig kalium bepalen.
- d. **Richtlijnen voor dosisaanpassing:** bij chronisch gebruik kan door acuut staken bijnierschorsinsufficiëntie optreden.
 - "Stress-schema": Voor, tijdens en na stress-situaties (bijv. trauma, operatie, ziekte) moet de dosering worden verhoogd. Aangezien volledig herstel van de bijnierfunctie na een langdurige volledige suppressie een jaar in beslag kan nemen, geldt dit ook na beëindiging van de therapie. Zorg dat patiënt en familie hiervan op de hoogte is.
 - Na langdurig behandelen kan stoppen tot onttrekkingsklachten leiden (koorts, myalgie, artralgie en malaise).
 - Dosisverlaging dient altijd geleidelijk te geschieden, zie schema's.
- e. **Interacties , bijwerkingen en contra-indicaties en beleid bij zwangerschap/lactatie:** [FK prednisolon](#)

Azathioprine

a. Dosering

- 2 mg/kg/dd (afroeden naar dichtstbijzijnde 50-voud)
- Meestal 150 tot 200 mg per dag, Max 3 mg/kg/dag
- Starten met 1 dd 50 mg, opbouwen met 50 mg per week ()

b. Controles [FK Azathioprine](#)

NB De geadviseerde bloedbeeldcontrole in FK zijn hoogfrequent, nl wekelijks de eerste 8 weken. Gezien het opbouwen en de relatief lage dosering die de meeste patiënten krijgen (2 mg/kg) is de ervaring (in het LUMC) dat éénmaal per 2 weken ook volstaat. Let ook op lymfopenie die aza-geïnduceerd kan zijn.

- Bij stabiele bevindingen hierna per 3 - 4 maanden controleren, uiteindelijk is 1-2x per jaar voldoende.
- Laat patiënt zich melden bij tekenen myelosuppressieve reactie zoals infecties, koorts en blauwe plekken.

c. Richtlijnen voor dosisaanpassing

- Of azathioprine onwerkzaam is, kan pas na 6-12 maanden behandeling worden geconcludeerd.
- Afbouw kan overwogen worden na 1-2 jaar stabiele MG maar een recidief komt vaak voor. Advies: 50 mg per 3-6 mnd minderen.
- Controle Hb/leuko's/trombo's: zie FK.
- Dosis halveren indien: leuco's < $3 \times 10^9/l$, lymfo's < $1,5 \times 10^9$, granulo's < $1 \times 10^9/l$ en/of thrombo's < $100 \times 10^9/l$
- Stop azathioprine indien: leuco's < $2 \times 10^9/l$, lymfo's < $0,5 \times 10^9$, granulo's < $0,5 \times 10^9/l$ en/of thrombo's < $50 \times 10^9/l$
- Bij lymfopenie < $1,5 \times 10^9$ dosis verlagen naar 50 mg/dag ; bij lymfopenie < $0,5 \times 10^9$ aza (tijdelijk) staken, gezien risico op opportunistische infecties.
- Bij herstel van de bloedwaardes ophogen met niet meer dan 50 mg/dd/maand.
- Indien één van de leverenzymen stijgt naar > 3 x de normaalwaarde dan aza stoppen. Zodra leverenzymen weer normaal zijn, kan aza in lagere dosering worden hervat maar de kans op opnieuw problemen is vergroot. Het staken van de therapie dient geleidelijk plaats te vinden ter voorkoming van een recidief.
- Indien er tekenen van beenmergdepressie optreden is staken van de aza geboden tot de waarden genormaliseerd zijn. Daarna aza hervatten in een lagere dosis (bijv. 2/3).
- De genetische test voor TPMT-deficiëntie kan uitgevoerd worden om overgevoeligheid voor azathioprine op te sporen. Deze deficiëntie is echter erg zeldzaam en de test is vrij tijdrovend. Daarom wordt het niet aangeraden om deze test routinematig uit te voeren.

d. Interacties

- Bij gelijktijdig gebruik van allopurinol, dosis azathioprine tot 25% verlagen.
- Onnodig blootstelling aan zonlicht vermijden.

e. Contra-indicaties Zie FK

f. Zwangerschap en lactatie

- Zwangerschap (relatief). Er zijn inmiddels vele zwangerschappen zonder nadelige gevolgen van azathioprine gerapporteerd. Indien de MG stabiel is, kan men overwegen om azathioprine 3 maanden voor de gewenste zwangerschap af te bouwen of te staken. Bij een onverhoopt recidief kan IVIG overwogen worden.
- Lactatie: afraden, echter geen groot bezwaar.

Mycofenolaatmofetil (Cellcept)

a. Dosering

- Start 2 x 500 mg per dag (richtlijn AAN)
- Wekelijks ophogen met 500 mg totdat 2 x 1000 mg cf trials

b. Controles zie [FK mycofenolaat mofetil](#)

c. Richtlijnen voor dosisaanpassing

- Of mycofenolaatmofetil onwerkzaam is, kan pas na 6-12 maanden behandeling wordengeconcludeerd.
- Afbouw kan overwogen worden na 1-2 jaar stabiele MG.

d. Interacties zie ook FK

Rifampicine, Aciclovir en andere antivirale middelen.

Zuurremmers, ciproflocacine, amoxicilline kunnen de MMF spiegel cq resorptie verlagen.

e. Bijwerkingen (zie FK voor een compleet overzicht)

In het algemeen wordt MMF heel goed verdragen.

NB bij recidiverende infecties kan er sprake zijn van hypogammaglobulinaemie.

Bronchiectasie kan optreden bij gebruik MMF in combinatie met andere immunosuppressiva

Overige immunosuppressiva in overleg met neuromyoloog:

Het advies is om de volgende immunosuppressiva alleen voor te schrijven in overleg met een neuromyoloog met ervaring met deze middelen, dan wel de patiënt hiervoor te verwijzen.

- Ciclosporine
- Methotrexaat
- Cyclophosphamide
- Rituximab

Bijlage 2. Medicatie die bij myasthenie tot problemen kan leiden.

Onderstaande lijst is een compilatie van verschillende lijsten die de diverse UMC's hanteren. De bron is niet altijd te achterhalen. De lijst moet dus gezien worden als een expert opinion, die informatie geeft die additioneel is aan die in het Farmaceutisch Kompas is vermeld.

Indien een MG patiënt in remissie is, kan hij/zij de meeste medicamenten goed verdragen; hoogstens treedt er een 10-20% verslechtering op die voorbijgaat na stoppen van de medicijnen. Het mechanisme is waarschijnlijk directe beïnvloeding van de neuromusculaire synaps, waardoor deze een kleinere veiligheidsmarge krijgt.

Uitzondering vormen de onder A. genoemde medicijnen, waarvan is beschreven dat ze actief MG induceren.

Bij instabiele patiënten met duidelijke bulbaire of respiratoire zwakte moet men wel voorzichtig zijn en de keus zo mogelijk aanpassen, dan wel voor adequate bewaking van de patiënt zorgen.

A. Absolute CI (immunologische inductie en verergering MG):

Chloroquine, d-penicillamine en interferon-alfa

B. Relatieve CI (verstoring neuromusculaire transmissie):

Antibiotica:	Aminoglycosiden: aminoglycosiden (amikacine, gentamycine, neomycine, tobramycine), clindamycine Macrolide: erythromycin Polypeptiden: colistine, polymyxine B Tetracyclines: doxycycline, tetracycline Chinolonen : ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin Penicilline : ampicillin Macroliden : azithromycine, clarithromycine Anti-retroviraal: ritonavir
Kinine-derivaten:	Anti-arrhythmica: quinidine, procainamide Antihelminthica: piperazine Lokale anesthetica: lidocaine
Cardiovasculair:	Betablokkers: propranolol, labetalol, timolol, atenolol, acebutolol, Ca-antagonisten: verapamil, diltiazem Diuretica: acetazolamide Statines
Psychotroop:	Chloorpromazine/fenothiazines, lithiumcarbonaat, benzodiazepinen, trihexylfenidyl, amitriptyline, imipramine, haloperidol
Neuromusc. blokkers:	curare, niet-polariserende spierrelaxantia (vecuronium, pancuronium,), polariserende spierrelaxantie (succinylcholine), botuline toxine
Anesthetica:	Benzodiazepinen, halothaan, ketamine
Anti-epileptica:	Fenytoïne, barbituraten, ethosuximide, carbamazepine, gabapentine, benzodiazepinen
Ophthalmologisch:	Timoptol, betaxolol hydrochloride
Overige:	Jodiumhoudend contrast, oxycodon, corticosteroïden (initiële verslechtering), citraat anticoagulantia, lactaat, levonorgestrel, riluzole, magnesiumhoudende preparaten

Bijlage 3. Zwangerschap en Lactatie

Zwangerschap heeft een variabel effect op MG (zowel geen verandering als verslechtingen dan wel verbeteringen). Het eerste trimester en de periode direct postpartum zijn periodes met hoogste kans op exacerbatie van MG.

De eerstelijns medicatie in MG (pyridostigmine en prednison) kan tijdens de zwangerschap en tijdens lactatie doorgebruikt worden. IVIG en plasmaferese kunnen ook gebruikt worden bij ernstige verslechtingen van MG, waarbij de voorkeur uitgaat naar IVIG. Voor andere immuunsuppressiva dan prednison is er sprake van een (relatieve) contra-indicatie (zie tabel 1). Verder moet men terughoudend zijn magnesiumsulfaat bij (pre-)eclampsie vanwege het spierverslappend effect, met name bij MG patiënten met duidelijke klinische zwakte. Overweeg als alternatief fenobarbital en een antihypertensivum (in NL ervaring met dihydropyridazine, methyldopa, nifedipine, labetalol, ketanserine; geen voorkeur). Hier moet echter het gevaar van de eclampsie meegewogen worden, een eventuele MG verslechting kan ook anders opgevangen worden.

MG is een indicatie voor een klinische bevalling. Vrouwen met MG hebben een hoger complicatierisico rondom de bevalling, met name drievoudig verhoogd risico op preterm ruptuur vliezen en frequentere noodzaak tot sectio caesarea. Bij 4% van bevallingen is sprake van ernstige geboortedefecten.¹⁵ Het eerste stadium van de bevalling vormt geen probleem, aangezien het gladde spierweefsel van de uterus niet is aangedaan door MG. Persen, tijdens de uitdrijving, kan een probleem vormen aangezien er willekeurige spieren gebruikt worden die aangedaan kunnen zijn. In de praktijk valt dit meestal mee. Vaginale kunstverlossing dan wel sectio caesarea kan geïndiceerd zijn bij excessieve uitputting. Het wordt aangeraden om voor de bevalling contact op te nemen met de anesthesioloog om de vorm van anesthesie te bespreken. In het geval van centrale anesthesie moet rekening gehouden worden met een verhoogd risico op een noodzaak tot mechanische ventilatie. Tijdens de bevalling eventueel neostigmine parentaal toedienen (dosering parentaal is 1/30 van orale dosering). Dit is echter zelden nodig.

10-20% van de kinderen van een moeder met MG krijgt een voorbijgaande neonatale myasthenie door passieve overdracht van maternale antilichamen. Symptomen (ademhalingsproblemen, problemen met drinken, weinig tonus) worden manifest binnen 2-3 dagen en kunnen 3 maanden aanhouden. Meestal zijn de verschijnselen van neonatale MG in enkele dagen zo ver verbeterd dat het kind naar huis kan. Het kind moet 48 tot 72 uur na de bevalling klinisch geobserveerd worden.

Behandeling neonatale myasthenie:

1. Behandeling met i.v. neostigmine: 0,02 mg/kg 6 – 8 keer per dag, in verband met bijwerkingen in de vorm van speekselvloed en buikkrampen, ongeveer 5 minuten van tevoren atropine 0,01 – 0,03 mg/kg i.v., maximaal 1 mg /dag (alternatief bij kinderen: neostigmine: 0,01 – 0,02 mg/kg/uur via pomp).
2. Indien mogelijk overschakelen op pyridostigmine (Mestinon) 7 mg / kg per dag in 5 - 7 doses (vóór de voeding), aangevuld met atropine.

Tabel 1. Behandeling tijdens zwangerschap en lactatie¹⁶

	Zwangerschap	Lactatie
Pyridostigmine	Geen evident risico (≤ 300 mg/dag) Meestal nodig om dosering op te hogen o.a. i.v.m. hogere klaring, en vergroot bloedvolume. Beginnen met verhogen van frequentie inname en indien niet voldoende effect dosering ophogen.	Veilig (alleen bij hoge dosis zelden muscarinerge bijwerkingen)
Prednison (geldt niet voor alle steroïden)	Laag risico (alleen licht verhoogd risico palatoschisis bij gebruik prednison in eerste trimester)	Veilig (bij hoge dosering pas borstvoeding 4 uur na inname)
Azathioprine	Relatieve contra-indicatie – in beperkte case series veilig tot 100mg / dag (m.n. bij hogere dosis verhoogd risico pre/dysmaturiteit en laag geboortegewicht) ¹⁷	Borstvoeding afraden bij gebruik azathioprine. (verhoogde kans op infecties, groeiretardatie en carcinogenese) ¹⁸
Cyclosporine A	Relatieve contra-indicatie – hooguit lage dosis (risico spontane abortus, pre/dysmaturiteit, mogelijk hypertensive en nefrotoxiciteit)	Borstvoeding afraden bij gebruik cyclosporine.
Mycofenolaat mofetil	Contra-indicatie	Contra-indicatie
Methotrexaat	Contra-indicatie	Contra-indicatie
IVIG	Geen risico bekend (te weinig ervaring), zeer waarschijnlijk veilig	Geen risico bekend (te weinig ervaring), zeer waarschijnlijk veilig
Plasmaferese	Geen risico bekend (voorkeur gaat uit naar IVIG, gezien veranderingen in bloedvolume en stollingsfactoren)	Geen risico bekend.

Bijlage 4. Neonatale myasthenie

Transmissie

- Kans op transiente neonatale myasthenia gravis is 10-20% ten gevolg van passieve transplacentaire passage van IgG anti-acetylcholine receptor antilichamen^{1,2}.
- Veel moeders van aangedane neonaten hebben actieve klinische ziekte, echter ook zonder actieve klinische ziekte of tijdens remissie periode kunnen neonaten aangedaan zijn. Neonatale myasthenia gravis kan ook tot dan toe onbekende maternale myasthenia gravis onthullen³.
- Er bestaat geen relatie tussen de ernst van de maternale symptomen en klinische symptomen bij de neonaat⁴.
- De hoogte van de titer van de maternale antilichamen voorspelt niet het risico op neonatale myasthenia gravis⁵. Deze hoeft daarom niet bepaald te worden, ook aangezien de bepaling lang duurt.
 - Maternale antilichaam subklasse en antigeen specificiteit lijken wel van aanmerkelijke invloed op het risico op neonatale myasthenia gravis. Er bestaan twee vormen van AChR antilichamen: een die voornamelijk gericht is tegen het foetale AChR en de ander is gericht tegen volwassen AChR. Een associatie tussen een hoge ratio van anti-embryonale AChR antilichamen is gerapporteerd. Als de foetale vorm domineert, hebben moeders mogelijk erg milde of geen symptomen en tekenen van myasthenia gravis, terwijl de neonaat wel aangedaan is.
 - Maternale myasthenia gravis secundair aan MuSK antilichamen is mogelijk geassocieerd met vroege en hevige neonatale manifestatie, deze kinderen rechtvaardigen nadere observatie⁶.
- Bij moeders die een kind hebben gehad met transiente neonatale myasthenia gravis is het risico op herhaling bij een volgende zwangerschap ongeveer 75%¹.

Symptomen

Neonatale symptomen treden gewoonlijk op binnen enkele uren na geboorte en zijn altijd aanwezig bij 72 na geboorte.

1. Respiratoire insufficiëntie o.b.v. spierzwakte ademhalingspijpen of bij secreet bij punt 2.
2. Voedingsproblemen/ bulbair zwakte (slecht zuigen en slikken, zwak huiltje)
3. Gegeneraliseerde spierzwakte/ hypotonie (diepe peesreflexen zijn aanwezig)
4. Facial diplegie (paralyse beiderzijds van de gelaatsspijpen) treedt vaak op. Ptosis en ophthalmoplegie minder vaak.
5. Meer aangedane neonaten hebben antenaal een polyhydramnion en kunnen een arthrogryposis multiplex ontwikkelen.

Therapie/ ondersteuning bij symptomatische kinderen

1. Ondersteuning:

- Respiratoire ondersteuning
- Sondevoeding

2. Farmacologisch (alleen in overleg met kinderneuroloog):

- Bij kinderen waarvan niet bekend is dat de moeder Myasthenia gravis heeft kan neostigmine als diagnosticum gebruikt worden (alleen in overleg met kinderneuroloog):

- - Neostigmine 0,1 mg/dosis i.m. (effect na 15-30 minuten, duur 1-3 uur). [Neostigmine](#) volgens kinderformularium
- Alleen in setting waarin reanimatie gemakkelijk uitgevoerd kan worden.
- Voorafgaand atropine tegen muscarinerge bijwerkingen. (*ongeveer 5 minuten tevoren atropine*)
- Indien mogelijk overschakelen op pyridostigmine [volgens kinderformularium](#) (Mestinon R)

Prognose

- 90% van alle neonaten herstelt volledig binnen 2 maanden¹.
- Respiratoire ondersteuning en sondevoeding zijn zelden langer dan één tot twee weken nodig.
- Gemiddelde duur van farmacologische behandeling is vier weken.
- Medicatie langzaam afbouwen wanneer kind niet langer symptomatisch is.
- Echter zeldzame casus van persisterende bulbaire zwakte, zwakte van de gelaatsspieren zijn bekend, mogelijk t.g.v. permanente schade t.g.v. fetale ACh receptor inactivatie in utero^{6,7,8}.

Beleid

- AIOS kindergeneeskunde op de hoogte van geboorte i.v.m. mogelijke respiratoire problemen, hoeft niet op kamer te zijn. Consult bij goede start 30-60 minuten postpartum.
- Opname in principe medium care (bij ademhalingsproblemen NICU), saturatiemeting voor minimaal 24 uur.
- Totale duur opname minimaal 72 uur.
- ICC kinderneurologie: in daytime en niet in weekend zolang kind na weekend nog is opgenomen
- Lactatie
 - Maternale MG gravis is geen contra-indicatie voor borstvoeding.
 - Bij neonatale myasthenie (dus als klinisch klachten) overwegen borstvoeding te staken. In de moedermelk zitten antistoffen die myasthenia gravis veroorzaken.
 - M.b.t. veiligheid medicatie tijdens zwangerschap en lactatie wordt verwezen naar www.lareb.nl/mvm-kennis

Referenties

1. UpToDate: Neuromuscular junction disorders in newborns and infants
2. Robertson's textbook of neonatology
3. Varner V. Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*;56:372-381.
4. Cheng I et al. Outcome of myasthenia gravis mothers and their infants. [Acta Paediatr Taiwan](#) 2007;48(3):141-145.
5. Gardnerova M et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):50-54.
6. Nix EH et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. *Neurology* 2008;70:1215-1216.
7. Jeannot PY et al. Isolated facial and bulbar paresis: a persistent manifestation of neonatal myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 70:237.
8. Oskoui M et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71:2010.
9. Hacohen Y et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome: A myopathy due to maternal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2:e57.

Bijlage 5. Narcose en operatie

Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden gecontinueerd tot anesthesie wordt gegeven.

Regionale anesthesie is te prefereren boven algehele narcose. De gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculaire blokkers is verhoogd; er kunnen spierrelaxantia worden gegeven tijdens de algehele anesthesie, mits zorgvuldige monitoring plaats vindt. De gevoeligheid voor depolariserende spierrelaxantia is verlaagd.

Ten gevolge van de individuele variabiliteit in de respons op spierrelaxantia, is nauwkeurige titrerings in combinatie met pre- and peroperatieve neuromusculaire monitoring essentieel voor myasthenie patiënten met myasthenie. Postoperatief dient na algehele anesthesie observatie op de intensive care plaats te vinden.

Bijlage 6. Klinische schalen

MGFA Clinical Classification

Class I: Any ocular muscle weakness; may have weakness of eye closure. All other muscle strength is normal.

Class II: Mild weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.

IIa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.

IIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.

Class III: Moderate weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.

IIIa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.

IIIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.

Class IV: Severe weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity.

IVa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles.

IVb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.

Class V: Defined as intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

QMG, Quantitative Myasthenia Gravis score

Test item	None	Mild	Moderate	Severe	Score
Grade	0	1	2	3	
Double vision on lateral gaze right or left (circle one), seconds	61	11–60	1–10	Spontaneous	
Ptosis (upward gaze), seconds	61	11–60	1–10	Spontaneous	
Facial muscles	Normal lid closure	Complete, weak, some resistance	Complete, without resistance	Incomplete	
Swallowing 4 oz. water (1/2 cup)	Normal	Minimal coughing or throat clearing	Severe coughing/choking or nasal regurgitation	Cannot swallow (test not attempted)	
Speech after counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	None at 50	Dysarthria at 30–49	Dysarthria at 10–29	Dysarthria at 9	
Right arm outstretched (90 deg sitting), seconds	240	90–239	10–89	0–9	
Left arm outstretched (90 deg sitting), seconds	240	90–239	10–89	0–9	
Vital capacity, % predicted	≥80	65–79	50–64	<50	
<u>Rt-hand grip, kgW</u>					
Men	≥45	15–44	5–14	0–4	
Women	≥30	10–29	5–9	0–4	
<u>Lt-hand grip, kgW</u>					
Men	≥35	15–34	5–14	0–4	
Women	≥25	10–24	5–9	0–4	
Head lifted (45 deg supine), seconds	120	30–119	1–29	0	
Right leg outstretched (45 deg supine), seconds	100	31–99	1–30	0	
Left leg outstretched (45 deg supine), seconds	100	31–99	1–30	0	
Total QMG score (range, 0–39)					

MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living

Datum: __/__/__

Patiënt wordt gevraagd te antwoorden m.b.t. de klachten van de afgelopen 7 dagen.

	0	1	2	3	Score
Spreken	Normaal	Intermitterend onduidelijke of nasaal	Continu onduidelijk of nasaal, maar verstaanbaar	Spraak moeilijk verstaanbaar	
Kauwen	Normaal	Vermoeidheid bij vast voedsel	Vermoeidheid bij zacht voedsel	Neusmaagsonde of PEG	
Slikken	Normaal	Zelden verslikken	Regelmatig verslikken, aanpassing dieet	Neusmaagsonde of PEG	
Ademhalen	Geen problemen	Kortademig bij inspanning	Kortademig in rust	Beademingsafhankelijk	
Beperkingen bij haren kammen en tanden poetsen	Geen beperkingen	Kost extra moeite, maar geen rustperiode nodig	Rustperiodes nodig	Kan geen van beide uitvoeren	
Beperkingen bij overeind komen uit een stoel	Geen beperkingen	Licht, gebruikt soms de armen	Matig ernstig, gebruikt altijd de armen	Ernstig, hulp nodig	
Dubbelzien	Geen	Komt voor, maar niet dagelijks	Dagelijks, maar niet constant	Constant	
Hangende oogleden	Geen	Komt voor, maar niet dagelijks	Dagelijks, maar niet constant	Constant	

MG-QoL15, Myasthenia Gravis Quality of Life

Geef a.u.b. aan hoe waar elke stelling is geweest (in de afgelopen paar weken)

MG-QOL15 vragenlijst

Datum: __/__/__

	Helemaal niet mee eens	Niet eens	Enigszins waar	Mee eens	Helemaal mee eens
	0	1	2	3	4
1. Ik ben gefrustreerd vanwege mijn MG					
2. Ik heb problemen met mijn ogen					
3. Ik heb moeite met eten vanwege mijn MG					
4. Ik ben beperkt in mijn sociale activiteiten vanwege mijn MG					
5. Mijn MG belemmert mijn mogelijkheid om te genieten van mijn hobby's en leuke activiteiten					
6. Ik heb moeite om te voldoen aan de behoeftes van mijn gezin vanwege mijn MG					
7. Ik moet om mijn MG heen plannen					
8. Mijn beroepsstatus en -vaardigheden worden negatief beïnvloed vanwege mijn MG					
9. Ik heb moeite met spreken vanwege mijn MG					
10. Ik heb moeite met autorijden vanwege mijn MG					
11. Ik ben depressief vanwege mijn MG					
12. Ik heb moeite met lopen vanwege mijn MG					
13. Ik heb moeite om me te verplaatsen in/naar openbare gelegenheden/ruimtes vanwege mijn MG					
14. Ik voel me overweldigd door mijn MG					
15. Ik heb moeite met het uitvoeren van mijn persoonlijke verzorging					

MG-QOL15

Muscle and Nerve;2008;38:957-963
Muscle and Nerve;2010;41:219-226
Muscle and Nerve;2011;43:14-18

MG-QOL15 totaal score:

MGC, Myasthenia Gravis Composite score

Ingevuld voor patiënt:..... Geboortedatum:.....

Studiecode: Ingevuld door:..... Datum:.....

MG composite scale

Ptosis, upward ease (physician examination)	>45 seconds = 0	11–45 seconds = 1	1–10 seconds = 2	Immediate = 3
Double vision on lateral gaze, left or right (physician examination)	>45 seconds = 0	11–45 seconds = 1	1-10 seconds = 3	Immediate = 4
Eye closure (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness (can be forced open with effort) = 0	Moderate weakness (can be forced open easily) = 1	Severe weakness (unable to keep eyes closed) = 2
Talking (patient history)	Normal = 0	Intermittent slurring or nasal speech = 2	Constant slurring or nasal but can be understood = 4	Difficult to understand speech = 6
Chewing (patient history)	Normal = 0	Fatigue with solid food = 2	Fatigue with soft food = 4	Gastric tube = 6
Swallowing (patient history)	Normal = 0	Rare episode of choking or trouble swallowing = 2	Frequent trouble swallowing, for example, necessitating changes in diet = 5	Gastric tube = 6
Breathing (thought to be caused by MG)	Normal = 0	Shortness of breath with exertion = 2	Shortness of breath at rest = 4	Ventilator dependence = 9
Neck flexion or extension (weakest) (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 1	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 3	Severe weakness = 4
Shoulder abduction (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5
Hip flexion (physician examination)	Normal = 0	Mild weakness = 2	Moderate weakness (i.e., ~50% weak, ±15%) = 4	Severe weakness = 5

NOTE: Please note that “moderate weakness” for neck and limb items should be construed as weakness that equals roughly 50% ± 15% of expected normal strength. Any weakness milder than that would be “mild,” and any weakness more severe than that would be classified as “severe.”

Graag omcirkelen.

Totaal:

Aanvullend commentaar:

.....

.....

Bijlage 7. Ademhalingscontrolelijst

Datum:

Frequentie		Tijd											
Benauwd	Ja												
	Nee												
Kortademig	Ja												
	Nee												
Ademfrequentie													
Gebruik van hulp- ademhalingsspieren	Ja												
	Nee												
Paradoxe ademhaling (buik naar binnen bij inademing)	Ja												
	Nee												
Uittellen in één uitademing (aantal tellen)													
Sniffen	Zichtbaar												
	Hoorbaar												
	Geluidloos												
Kuchen	Hard												
	Zacht												
	Niet												
Borstomvang verschil bij in- en expiratie (thv xiphoid)													
Vitale capaciteit	FEV 1												
	FVC												
O2 saturatie (vingermeting)													
Bloedgas	O2												
	CO2												
Temperatuur													
Pols													
Bloeddruk													

Toelichting

Benauwd: Dit is een subjectieve ervaring van de patiënt. Vraag wat hij/zij bedoelt: 'adem tekort' of 'algeheel onbehagen'

Kortademig: Observeer of patiënt een snelle en/of oppervlakkige ademhaling heeft. Let op gebruik van hulpademhalingspiers in de nek.

Ademfrequentie: Tel de ademfrequentie. Voel tegelijk de pols om patiënt af te leiden. Als je aankondigt de ademhaling te gaan tellen, leidt dit vaak tot een ander ademhalingspatroon.

Gebruik van hulpademhalingspiers: dit betreft vaak spiers zichtbaar in de nek, zoals platysma (grimasseren), trapezius (optrekken schouders).

Paradoxe ademhaling: Als de tussenribspiers aanspannen trekken ze de ribben omhoog naar een meer horizontale stand. Hierdoor neemt de inhoud van de thorax toe en ontstaat in de thorax een negatieve druk. Als de ademweg vrij is, zal dit leiden tot aanzuigen van buitenlucht. Voorwaarde is dat het diafragma aanspant om de buikinhoud tegen te houden. Als het diafragma te slap is wordt het door de negatieve druk de thorax ingezogen en zo ook de buikinhoud. Bij de patiënt zie je dan de thorax omhoog komen en de buik juist naar binnen trekken. Zodoende wordt er dus onvoldoende lucht aangezogen.

Uittellen in een uitademing: De patiënt haalt zo diep mogelijk adem. Dan telt hij/zij rustig hardop zover mogelijk. Een gezond persoon kan met een ademdeug tot voorbij de 20 tellen (probeer zelf maar uit!). Minder dan 10 duidt meestal op duidelijke ademzwakte. Veranderingen zijn belangrijker dan absolute getallen.

Sniffen: Hiermee bedoelen we snel en krachtig inademen door de neus met gesloten mond. Bij krachtig sniffen worden de neusvleugels naar binnen gezogen. Dat wordt gescoord als 'zichtbaar'. Als je niets ziet gebeuren, maar het wel kan horen, score je het als ' hoorbaar'.

Kuchen: Vraag patiënt om krachtig te kuchen of hoesten. Dit test de kracht van de buikspiers en tussenribspiers. Met de buikspiers en tussenribspiers bouw je druk op. Het diafragma moet zich juist goed ontspannen, anders werkt het tegen! Hoesten doe je NIET met je diafragma.

Borstomvang bij in- en expiratie: Meet met een lint het verschil in thoraxomtrek bij totale in- en expiratie ter hoogte van het xiphoid. Patiënt goed aanmoedigen. Lint rustig laten glijden en niet te strak houden. Normaal is ongeveer 3 centimeter. Bij minder dan 1 centimeter verschil is er meestal klinisch duidelijk waarneembare kortademigheid.

Vitale capaciteit: Hiervoor gebruiken we een spirometer. Zie instructies bij apparaat. Zorg dat de mond goed aansluit rond mondstuk. Let op lip/mondzwakte. FEV1 is de hoeveelheid lucht die in de eerste seconde wordt uitgeblazen. FVC is het volume lucht dat na maximale inspiratie in één keer kan worden uitgeblazen.

O2 saturatie: Bij patiënten met ademzwakte door een spierziekte is dit een onbetrouwbare maat. Deze verandert pas als de patiënt al bijna toe is aan beademing. Voor de nacht kan het als grove maat gebruikt worden, die de slaap van de patiënt niet verstoort. Ook bij patiënten met een longprobleem als pneumonie, CARA of emfyseem kan het aangeven of er, behalve de spierzwakte (de 'adempomp'), ook een probleem met het longweefsel zelf is dat de gasuitwisseling in de longen verstoort. Verder is het te gebruiken als screening indien er geen twijfels zijn over respiratoire functie.

Bloedgas: Te ingrijpend om vaak te verrichten. Geeft een beeld van het effect van eventuele hypoventilatie, waarbij in een acuut stadium het CO₂ te hoog is (en er nog geen metabole compensatie is opgetreden). Helpt ook om bij een chronisch kortademige patiënt na te gaan of deze inderdaad een chronisch tekort heeft: bijv. een te hoog CO₂ met metabole compensatie. Bij een snelle ademhaling kan het aangeven of patiënt wellicht juist hyperventileert omdat hij/zij zich 'benauwd' voelt.

Bijlage 8 Neostigminetest

Bij deze test wordt een anticholinergicum intramusculair of subcutaan geïnjecteerd en het effect op de spierkracht beoordeeld. De test is bedoeld als diagnosticum. Vanwege de subjectieve uitkomstmaat van de test moet gewaakt worden voor fout positieve uitslagen. Er wordt derhalve aangeraden de test alleen door neurologen te laten uitvoeren die ervaring hebben met het beoordelen van de atropine-neostigmine test.¹³ Als de test door een ervaren arts wordt uitgevoerd is de sensitiviteit voor gegeneraliseerde myasthenia gravis ongeveer 95%; voor de oculaire vorm rond de 86%.¹³

Contra-indicaties: anti-MuSK-fenotype (i.e. bulbaire klachten op de voorgrond, ivm risico larynx stridor), ernstige astma, COPD, cardiale ritmestoornissen in voorgeschiedenis, hyperthyreoïdie.

Bijwerkingen (voorbijgaand en onschuldig): transpireren, buikrommelingen, neiging tot defaecatie, misselijkheid, spiertrekkingen, hartkloppingen.

Methode

1. Kies een symptoom van MG dat goed kwantificeerbaar is, bv duidelijk vermoeibare ptosis of klinisch zichtbare oogbewegingsstoornis. Voer de klinische test steeds op precies dezelfde wijze uit. Vraag een tweede persoon mee te kijken om samen te kunnen beoordelen hoe overtuigend (of niet) het effect van de medicatie is. Maak eventueel foto's voor en na. Informeer de patiënt dat er twee verschillende medicijnen getest gaan worden. Vraag aan de patiënt aan te geven welke van de twee het beste werkt. Informeer de patiënt pas achter af over de volgorde van de medicijnen. Dit helpt om de patiënt te blinderen voor het verwachten effect van de neostigmine.
2. Bereid twee aparte spuiten, één met 1,0-1,5 mg neostigmine (0,02 mg/kilogram lichaamsgewicht) en één met 0,5 mg atropine.
3. Injecteer 0,5 mg atropine intramusculair of subcutaan.
4. Voer de klinische tests opnieuw uit na 15 minuten. Vraag of de patiënt een effect bemerkt van dit eerste medicijn.
5. Dien neostigmine intramusculair of subcutaan toe. Indien cholinerge bijwerkingen optreden kan nogmaals 0,25 of 0,5 mg atropine worden toegediend.
6. Voer de klinische testen opnieuw uit na 15 minuten. Vraag of de patiënt een effect bemerkt van dit tweede medicijn.
7. Test opnieuw bij uitblijven van effect na nog 15 minuten (dus 30 minuten na toediening neostigmine).
8. Informeer de patiënt achteraf over de medicatie en volgorde waarin die is toegediend, en bespreek de uitslag.

Bijlage 9. Standaardteksten voor Elektronisch Patiëntendossier

In veel EPD's kunnen tegenwoordig standaardteksten worden opgeslagen die gemakkelijk in een status kunnen worden ingevoerd. Hieronder enkele suggesties voor tekstelementen die hun nut bewezen hebben.

Tekst voor Anamnese

MYASTHENIEVRAGEN:	
Ptosis	ja/nee
Dubbelzien	ja/nee
Slikprobleem	ja/nee
Spraakprobleem	ja/nee
Nekzwakte	ja/nee
Armzwakte	ja/nee
Beenzwakte	ja/nee
Ademzwakte	ja/nee

Tekst voor Conclusie

MYASTHENIE CONCLUSIE	
Autoimmuun myasthenia gravis (<i>jaar van diagnose MG</i>)	
Oculair/ oculobulbair/bulbair/limb-girdle/gegeneraliseerd	
Antistoffen	AChR/MuSK/LRP4/Seronegatief
Thymoom	ja/nee (CT/MRI thorax <i>datum</i>)
Thymus hyperplasie	ja/nee/onbekend
Thymectomie	ja/nee (<i>datum</i>)
MGFA score	(<i>nummer</i>)
Exacerbatie	Ja/nee

Achtergrond informatie

1. Afbouwschema's in de literatuur

Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
40-100 (80-200 AD)*	<i>Voorstel:</i> 20 (10mg/2weken) Thymectomie trial ¹⁴ : 10 (10mgAD/2weken) Methotrexaat trial ¹⁹ : 10 UMC's: Zie volgende blz
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
20-40 (40-80 AD)	<i>Voorstel:</i> 10 Thymectomie trial: 10 (10mgAD/2weken) Methotrexaat trial: 10
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
10-20 (20-40 AD)	<i>Voorstel:</i> 5 Thymectomie trial: 2,5 (5mgAD/4weken) Methotrexaat trial: 5
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	stop afbouwen gedurende 3 mnd**
10 (20 AD)	
Bij een dagelijkse dosis (mg) van ..	verlaag dosis per 4 weken met (mg)...
0-10 (0-20 AD)	<i>Voorstel:</i> 2,5 Thymectomie trial: 2,5 (5mgAD/4weken) Methotrexaat trial: 2,5 (vanaf 5mg nog trager)

2. Prednison afbouwschema's UMC's

LUMC:

Na start prednison op hoge dosering (60-100mg/dag), na 4 weken evalueren effect, indien goed, tot 40mg/dag snel afbouwen (10mg/2weken). Tussen 40 en 20mg/dag, 10mg/4weken. Tussen 20 en 10mg/dag, 5mg/4weken. Tussen 10 en 0mg/dag, eerst 3 maanden op 10mg blijven om goed te beoordelen of MG echt stabiel is en terugval te voorkomen (die uit ervaring meestal optreedt bij het afbouwen rond deze doseringen). Na 3 maanden van 10mg vasthouden, indien geen terugval 2,5mg/4weken afbouwen.

Erasmus:

Na 4 weken de dosis langzaam verlagen. Veelal na ½ jaar alternate day behandeling vanaf 20 mg/dag. Afbouwen alternate day 20-15 mg etc.

MUMC+:

Zes weken na de start van prednison wordt de dosering langzaam (½ jaar of meer) verminderd, bij voorkeur tot 10 mg/2 weken of minder.

AMC:

Aanpassen iom Verschuuren/ de Baets

Meeste protocollen noemen start met 1 mg/kg max 60 mg 1 dd (bij oculaire vorm 20 mg 1 dd) en dan langzame afbouw per 4 weken (vanaf 20 mg alternate day)

UMC:

Prednisolon na 4-6 wkn heel langzaam verminderen tot laagst mogelijke dosis.

Radboud:

Afbouw na ongeveer 6 maanden: tot een "minimum effective dose" om de dag. Bij recidief klachten: terug naar dosis van 4-6 weken daarvoor.

UMCG:

Bij gegeneraliseerde MG opname, oculaire MG kan ambulant.

Overwegen om bij risico-patiënten te starten met een IVIG kuur 5 dagen 0.4 g/kg/dag waarbij dan starten met prednison op dag 4.

Na start prednison op hoge dosering (meestal 60mg/dag), na 2 weken evalueren effect, indien goed, tot 40mg/dag snel afbouwen (10mg/4 dagen). Tussen 40 en 20mg/dag, 10mg/4weken. Tussen 20 en 10mg/dag, 5mg/4weken. Tussen 10 en 0mg/dag, eerst 3 maanden op 10mg blijven om goed te beoordelen of MG echt stabiel is en terugval te voorkomen (die uit ervaring meestal optreedt bij het afbouwen rond deze doseringen). Na 3 maanden van 10mg vasthouden, indien geen terugval 2,5mg/4weken afbouwen.

Reference List

1. Leite MI, Strobel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of Neurology* 2005;57:444-448.
2. Saka E, Topcuoglu MA, Akkaya B, Galati A, Onal MZ, Vincent A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65:782-783; author reply 782-783.
3. Richards J, Howard JF, Jr. Seronegative myasthenia gravis associated with malignant thymoma. *Neuromuscular disorders : NMD* 2017;27:417-418.
4. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology* 2009;8:475-490.
5. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002: Cd002275.
6. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology* 2015;14:1023-1036.
7. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *The New England journal of medicine* 1972;286:17-20.
8. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016;87:419-425.
9. Verschuuren JJ, Palace J, Gilhus NE. Clinical aspects of myasthenia explained. *Autoimmunity* 2010;43:344-352.
10. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *Journal of neurology* 2017;264:1193-1203.
11. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:2843-2854.
12. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *European neurology* 2011;65:203-207.
13. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Seminars in neurology* 2003;23:83-88.
14. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England journal of medicine* 2016;375:511-522.
15. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003;61:1362-1366.
16. Varner M. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology* 2013;56:372-381.
17. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 2007;79:696-701.
18. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1997;23:149-167.
19. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:57-64.
20. Akaishi T, Motomura M, Aoki M, Utsugisawa K. MGTX extension study longitudinally favors early thymectomy in non-thymomatous young-adult patients with AChR antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(Suppl 6):S208
21. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, Attarian S, Chevret S; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005 Nov;62(11):1689-93.
22. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J.

International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*. 2020 Nov 3:10.

23. Oculo-bulbar myasthenic symptoms as the sole sign of tumour involving or compressing the brain stem. Straube A, Witt TN. *J Neurol*. 1990 Oct;237(6):369-71

Aanvullende Literatuur

Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006;13:1006-1010.

Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski J. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116:2847-54.

Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartocconi E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126:2304-2311.

Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.

Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in myasthenia gravis: Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41:789-769.

Gronseth G.S., Barohn R.J. Practice parameters: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence based review). *Neurology* 2000; 55: 7-15.

Hart, Sathasivam, Sharshar T. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4). Immunosuppressive agents for myasthenia gravis.

Hutchinson D, Whyte K. Neuromuscular disease and respiratory failure. *Practical Neurology* 2008; 8:229-237.

Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.

Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467-1473.

Maggi L, Andreetta F, Antozzi C, Confalonieri P, Cornelio F, Scaioli V, Mantegazza R. Two cases of thymoma-associated myasthenia gravis without antibodies to the acetylcholine receptor. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:678-680.

Maggi L, Andreetta F, Antozzi C, Baggi F, Bernasconi P, Cavalcante P, Cornelio F, Muscolino G, Novellino L, Mantegazza R. Thymoma-associated myasthenia gravis: Outcome, clinical and pathological correlations in 197 patients on a 20-year experience. *J Neuroimmunol*. 2008;

O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome; a review of 50 cases. *Brain* 1988;111:577-596.

Padua L, Stålberg E, SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophys* 2000; 111:1203-07.

Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-1783.

Sanders D, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized clinical trial of 3,4 diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54:603-607.

Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqui ZA, De Baets MHV, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-406.

Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:496-504.

The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394-399.

Tindall RSA, Rollins J.A. Preliminary results of a double blind, randomized, placebo controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *New Engl J Med* 1987;316:719-724.

Wittbrodt ET. Drugs and Myasthenia Gravis. *Arch Intern Med* 1997;157:399-408..

Zhou L, McConville J, Adams RN, Skolasky RL, Vincent A, Drachman DB. Clinical comparison of muscle specific tyrosine kinase (musk) antibody positive and negative patients. *Muscle and Nerve* 2004;30:55-60.

Titulaer MJ et.al *J. Clin Oncol* 011;29:902-8. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS.

[http://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-myasthenic-syndrome/show/Related+Gene\(s\)](http://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-myasthenic-syndrome/show/Related+Gene(s)), bekeken op 1 juni 2015

Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2005;33:61-5.

Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chem Acta* 2015;444:126-31.

Zambelis T, Kotokis P, Karandreas N. Repetitive Nerve Stimulation of Facial and Hypothenar Muscles: Relative Sensitivity in Different Myasthenia Gravis Subgroups. *Eur Neurol.* 2011;65:203-207.

Pascuzzi, RM. The Edrophonium Test. *Semin Neurol.* 2003;23:83-8.

Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 2013;48:902-4.

CBO-richtlijn Osteoporoseprofylaxe en fractuurpreventie 2011

Oh SJ, Ohira M. Single-fiber EMG and clinical correlation in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2013;47:664-7.

Hashkes, PJ. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Teratogenic Effect of Azathioprine (Imuran). *J Pediatr.* 2015 May;166:1139

Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:112-21.

Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. *Pract Neurol.* 2015 Jun;15(3):199-206.

Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:538-43.

Hyperlink: [uptodate management-of-myasthenia-gravis-in-pregnancy](#)