



NMZ-BULLETTIN

uitgave van de Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

JAARGANG 15 • NUMMER 25 • DECEMBER 2004

Behandeling ziekte van Duchenne met corticosteroiden

Werkgroep 'Het gebruik van corticosteroiden bij Duchenne spierdystrofie'*

In 1996 gaven, gebaseerd op de toenmalige literatuur, vier neuromusculaire hoogleraren een negatief advies over de behandeling van de ziekte van Duchenne met corticosteroiden. Sindsdien zijn er in de internationale literatuur nieuwe studies verschenen, die een herijking van de vraag *prednison of niet bij patiënten met de ziekte van Duchenne rechtvaardigden*. Tevens bleek dat ondanks het negatieve advies uit 1996 jongetjes met Duchenne in Nederland, maar ook elders, in de praktijk op grote schaal corticosteroiden gebruikten.

Om deze redenen heeft een brede multidisciplinaire werkgroep (neurologen, revalidatieartsen, kinderneurologen, vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging), op initiatief van de Vereniging Spierziekten Nederland, een richtlijn ontwikkeld voor de behandeling van jongetjes met de ziekte van Duchenne. De richtlijn is opgesteld volgens de regels van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO). Het literatuuronderzoek komt tot een aantal conclusies waarvan de belangrijkste hieronder kort worden genoemd. Op grond van de conclusies en van aansluitende meningsvorming, gericht op goed medisch handelen, zijn door de werkgroep aanbevelingen geformuleerd, die in het onderstaande kort worden samengevat.

Voor Duchenne spierdystrofie is tot op heden geen curatieve behandeling beschikbaar. Kortlopende trials in de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw toonden een positief effect van prednisontherapie op spierkracht. Omdat er onvoldoende duidelijkheid was over de effecten op lange termijn en er bezorgdheid bestond over de vele bijwerkingen, gaven vier neuromusculaire hoogleraren in 1996, na bestudering van de beschik-

bare literatuur in Nederland, een negatief advies voor behandeling van jongetjes met de ziekte van Duchenne met corticosteroiden. Niettemin is de afgelopen jaren zowel in Nederland als daarbuiten in toenemende mate gebruik gemaakt van diverse corticosteroiden. Veel gebruikte corticosteroiden zijn prednison en deflazacort. Er bleken duidelijke voor- en tegenstanders van behandeling met corticosteroiden. Op grond hiervan heeft de Vereniging Spierziekten Nederland een groep medisch specialisten bij elkaar geroepen. Deze werkgroep stelde zich tot taak om – op basis van de wetenschappelijke literatuur - objectieve informatie over de voor- en nadelen van het corticosteroidgebruik bij Duchenne spierdystrofie beschikbaar te stellen in Nederland. Tevens had de werkgroep de taak om een behandeladvies te formuleren voor de Nederlandse situatie. Hiervoor heeft de werkgroep de wetenschappelijke gegevens over het effect en de bijwerkingen van corticosteroiden beoordeeld en geordend. Dit is uitgevoerd volgens de evidence based methode, die het CBO toepast bij de ontwikkeling van richtlijnen (zie tabel).

Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek leverde 181 relevante artikelen op. Deze artikelen zijn beoordeeld op bruikbaarheid voor de vraagstelling. Uiteindelijk zijn 32 artikelen overgebleven en gebruikt voor het formuleren van de wetenschappelijke overwegingen en conclusies. De werkgroep bestudeerde de literatuur naar het effect van prednison en deflazacort op spierkracht, functionaliteit, loopfase, hartfunctie, scoliose, longfunctie en kwaliteit van leven. Daarbij werd geëvalueerd of er verbetering was, welke dosering het beste is, of prednison beter is dan deflazacort, en wat het effect op de lange termijn is. Voor de bijwerkingen werd gekeken naar Cushing gelaat, gewichtstoename, gedrag- en stemmings-

IN DIT NUMMER

Themanummer symptomatische behandeling neuromusculaire ziekten

Behandeling ziekte van Duchenne met corticosteroiden
1

Symptomatische behandeling amyotrofe laterale sclerose
3

Medicamenteuze behandeling spinale spieratrofie
5

Symptomatische behandeling Guillain-Barrésyndroom
6

Modafinil tegen overmatige slaperigheid bij myotone dystrofie
7

Behandeling pijnlijke neuropathieën
9

Behandeling myasthenia gravis
10

En verder:

Van de bestuursafdeling
2

Vijf oraties in 2004
11

Bijdragen 78^e en 79^e vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub
12

Samenvattingen recent verschenen proefschriften
13

Boekbespreking: Duchenne muscular dystrophy
14

Boekbespreking: Polyneuropathie, begeleiding en behandeling
14

Recent goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek Prinses Beatrix Fonds
15

Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra
16

toornissen, gestoorde lengtegroei, osteoporose en overige bijwerkingen. Daarbij bekeek de werkgroep in hoeverre er bewijs voor de aanwezigheid en de ernst van de bijwerking is, of de dosis invloed op de bijwerking heeft, of er verschil is tussen prednison en deflazacort, en of de duur van de behandeling invloed heeft.

Het in 2004 verschenen Cochrane review over dit onderwerp werd als controle van de eigen conclusies gebruikt.

Conclusies

Op basis van bovenstaande methode wordt geconcludeerd dat het aangetoond is dat drie en zes maanden behandeling met corticosteroiden de spierkracht, de uitkomst op functionele testen en de respiratoire functie verbeteren (niveau 1). Daarbij is aangetoond dat een dosering van 0,75 mg/kg/dag een groter effect heeft op spierkracht en functionele score dan 0,3 mg/kg/dag, en een vergelijkbaar effect als 1,5 mg/kg/dag (niveau 1). De klinische ervaring met intermitterende schema's is wijdverspreid, maar nog onvoldoende gedocumenteerd in de literatuur. Het is aannemelijk dat de ambulante fase door corticosteroiden verlengd wordt (niveau 2). Op de lange termijn zijn er aanwijzingen voor een positief effect van deflazacort op de respiratoire functie (niveau 3). Er zijn aanwijzingen dat deflazacort 0,9 mg/kg/dg

Tabel 1.
Bewijskracht van de literatuur

Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)

- A1** systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2** gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials (RCT's)) van voldoende omvang en consistentie;
- B** gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
- C** niet-vergelijkend onderzoek;
- D** mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van de conclusies

- 1** 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
- 2** tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3** 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
- 4** Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Gebruikte formulering van conclusies per niveau

- Niveau 1:** het is aangetoond dat...
- Niveau 2:** het is aannemelijk dat...
- Niveau 3:** er zijn aanwijzingen dat...
- Niveau 4:** de werkgroep is van mening dat...

Deze tabel is gebaseerd op de CBO handleiding voor richtlijnontwikkeling 2000. (zie ook www.cbo.nl)

Van de bestuurstafel

B.G.M. van Engelen, ISNO-wetenschapsmoderator

Het zijn woelige tijden. In 2004 hebben vijf neuromusculair georiënteerde artsen - drie neurologen en twee revalidatieartsen - het ambt van hoogleraar aanvaard door het uitspreken van hun oratie. Revalidatiegeneeskunde en neurologie kwamen in 2004 ook op een andere manier samen. Het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) heeft zich de afgelopen tijd samen met revalidatieartsen, het Prinses Beatrix Fonds (PBF) en de Vereniging Spierziekten Nederland ingespannen om het revalidatieonderzoek op het gebied van neuromusculaire ziekten te stimuleren en financieel te ondersteunen. Gesprekken met ZonMw, Prinses Beatrix Fonds en de Landelijke Commissie Revalidatieonderzoek hebben ertoe geleid dat programmatische en financiële ruimte wordt gecreëerd binnen het toekomstig landelijk onderzoeksprogramma voor revalidatieonderzoek. ISNO is er zeer trots op dat het gelukt is. Het Prinses Beatrix Fonds en een aantal andere fondsen hebben zich bereid verklaard (gedeeltelijke) financiering te verschaffen. Het ISNO is voornemens begin 2005 een bijeenkomst te houden die in zal gaan op de inhoudelijke invulling van een neuromusculair revalidatieonderzoeksprogramma.

Aanbevelingen voor de praktijk

- Behandeling met corticosteroiden bij Duchenne spierdystrofie is geïndiceerd vanaf het moment dat er bij de peuter symptomatische klachten zijn.
- De geadviseerde dosering is 0,75 mg/kg/dag. Behandeling en controles door een vast en gespecialiseerd team geniet de voorkeur.
- De werkgroep geeft nadrukkelijk het advies mee te werken aan de internationale onderzoekstrial waarin de werkzaamheid en de bijwerkingen van de verschillende doseringen met elkaar vergeleken zullen worden.

een gunstig effect heeft op de hartfunctie, en dat het de progressie van scoliosevorming vertraagt (niveau 3).

Voor de bijwerkingen is aangetoond dat een Cushing gelaat na 1 jaar bij ongeveer de helft van de patiënten optreedt. Het is aangetoond dat het zelden een reden is tot stoppen van de medicatie (niveau 1). Tevens is aangetoond dat een groeivertraging kan optreden bij corticosteroiden, en dat een significante gewichtstoename optreedt bij prednison, maar niet bij deflazacort (niveau 1). Er zijn aanwijzingen dat prednison de botdichtheid negatief beïnvloedt (niveau 3). Het is aannemelijk dat cataract kan optreden bij langere-termijnbehandeling en dat dit meestal asymptomatisch is (niveau 2). Gedragsstoornissen worden niet significant vaker gezien (niveau 1).

Advies

Op grond van bovengenoemde literatuurgegevens adviseren wij in het algemeen behandeling met corticosteroiden bij DMD, in principe vanaf het moment dat er bij de peuter symptomatische klachten zijn. Gezien de beschikbaarheid en kosten geniet prednison de voorkeur, deflazacort is een alternatief. De geadviseerde dosering is 0,75 mg/kg/dag. Intermitterende schema's kunnen overwogen worden, maar zijn nog onvoldoende gedocumenteerd in de literatuur. De werkgroep adviseert de bijwerkingen regelmatig te controleren volgens een gestandaardiseerd protocol. Behandeling en

controles door een vast en gespecialiseerd team geniet de voorkeur. De werkgroep geeft nadrukkelijk het advies mee te werken aan de internationale onderzoekstrial waarin de werkzaamheid en de bijwerkingen van de verschillende doseringen met elkaar vergeleken zullen worden.

Zie voor richtlijn 'Het gebruik van corticosteroiden bij Duchenne spierdystrofie': www.isno.nl/nieuws.php?id=16.

*De werkgroep 'Het gebruik van corticosteroiden bij Duchenne spierdystrofie' bestaat uit: A.J. van der Kooi, I.J.M. de Groot, A.C.E. de Blécourt, M.J. van Tol-de Jager, B. Ivanyi, J.M. Fock, A. Verrips, B.G.M. van Engelen, A.J. van den Brekel, S. Weinreich, A. Horemans (Amsterdam, Huizen, Groningen, Nijmegen, Utrecht, Zwolle, Baarn).

Colofon

Het NMZ-bulletin is een uitgave van:
Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten
Lt.Gen. van Heutszlaan 6
3743 JN Baarn
tel.: 035-5480485
fax: 035-5480499
e-mail: isno@isno.nl
url: www.isno.nl
Postbank: 516464
Rabobank: 39.48.00.125

Het NMZ-bulletin verschijnt
2 keer per jaar.
Oplage: 3300

Redactie:

Baziel van Engelen
Haske van Veenendaal

Redactiesecretariaat:

Anne Marie Klerkx

Sponsors:

Stichting Prinses Beatrix Fonds
Stichting Spieren voor Spieren

Grafische verzorging:

Hoonte Bosch & Keuning, Utrecht

Symptomatische behandeling amyotrofe laterale sclerose

J.H. Veldink, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

H.J. Schelhaas, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Amyotrofe laterale sclerose (ALS) is een progressief verloopende ziekte van overwegend perifere en centrale motorische neuronen die klinisch is gekenmerkt door crampi en fasciculaties, spieratrofie, spierzwakte en spasticiteit. Hier wordt beschreven welke mogelijkheden er zijn ter behandeling van symptomen van amyotrofe laterale sclerose. Er is uitgegaan van een in 1999 verschenen evidence-based overzicht, van een recente Nederlandse handleiding en van geselecteerde andere mededelingen in de literatuur. De hieronder weergegeven tekst is uitgebreider terug te lezen op www.als-centrum.nl en in een eerder verschenen publicatie.¹

Crampi, dwanghuilen of dwanglachen, spasmen en spasticiteit

Hydrokinine (Inhibin[®]) vermindert bij oude mensen het aantal nachtelijke spierkrampen maar beïnvloedt de ernst en de pijnlijkheid ervan niet (dosering: 200 mg bij de avondmaaltijd en 100 mg voor het slapen).² Het zou een overeenkomstig effect op de crampi van ALS kunnen hebben. Om verhoogde bloedspiegels te voorkomen is het raadzaam Inhibin[®] niet langer dan 14 dagen achtereen te gebruiken. Medicamenten die fasciculaties voorkomen of onderdruk-

Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten

De Stichting Onderzoek Neuromusculaire Ziekten (NMZ) is een samenwerkingsverband van patiënten, artsen en wetenschappelijk onderzoekers. De stichting stelt zich ten doel het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, preventie, behandeling/genezing van neuromusculaire aandoeningen te stimuleren en verbreiding van kennis hierover aan te moedigen.

Bestuursleden

Prof. dr. J.H.J. Wokke, voorzitter
 Prof. dr. B.G.M. van Engelen, vice-voorzitter
 Drs. P. Streng, secretaris
 Dhr. R.H. Gerschtanowitz, penningmeester
 Prof. dr. E. Bakker
 Prof. dr. P.A. van Doorn
 Prof. dr. F. Nollet
 Dr. N.C. Notermans
 Dhr. E.J.F. Roovers bc
 Prof. dr. J.A.M. Smeitink

ken, zijn niet bekend.

Amitryptiline gaat bij patiënten met multipole sclerose dwanghuilen en dwanglachen in enige mate tegen (25 mg bdd tot 50 mg tdd).³ Mogelijk is dat ook bij ALS het geval.

Voor de behandeling van spasticiteit is baclofen het meest toegepaste - maar niet aangetoond het meest effectieve - middel. Het kan oraal (dosering 5 mg tdd tot 25 mg tdd) maar ook intrathecaal worden toegediend.² Als de perifere motorische neuronen ook zijn aangedaan, mag verwacht worden dat baclofen de spierzwakte doet toenemen.

Speekselvloed

Men kan de speekselproductie op vier verschillende manieren remmen: door bestraling, met medicamenten, door injectie van speekselklieren met botuline toxine A of door chirurgische denervatie van de glandula parotis (zeldzaam).

Aanmerkelijke vermindering van de speekselsecretie kan meestal (bij 38 van 46 patiënten in 3 studies) zonder veel ongewenste neveneffecten worden bereikt door de glandula parotis beiderzijds te bestralen met een lage dosis snelle electronen (10-14 MeV). Men bestraalt tweemaal in een week, andere auteurs bevelen eenmalige bestraling aan. Als bijwerkingen komen voor enige pijn in de bestraalde klier, voorbijgaande roodheid en branderigheid van de huid en droge mond. De duur van het effect bedraagt vier tot zes maanden.^{2,4}

Men kan de speekselsecretie ook remmen met anticholinergica. Welke van de beschikbare middelen te verkiezen valt, is niet geëvalueerd. De middelen hebben een reeks van ongewenste werkingen (o.a. urineretentie bij mannen). Het meest gebruikte middel is waarschijnlijk amitryptiline in dezelfde dosering als bij dwanghuilen (25 mg bdd tot 50 mg tdd).³

Transdermale injectie van de glandula parotis met een lage dosering (6 mouse units) botuline toxine A door een arts met ervaring met dit middel, komt in aanmerking wanneer verplaatsing van een patiënt naar een afdeling voor radiotherapie bezwaarlijk is en speekselvloed een probleem vormt.²

Gewichtsverlies

Gewichtsverminderingen van meer dan 5 procent in een maand, 7.5 procent in drie maanden of 10 procent in zes maanden worden als ernstig beschouwd.^{2,3} Lukt het niet groot verlies met aangepaste voeding te voorkomen - bij voorkeur voor te schrijven door een diëtist met ALS-ervaring - dan kan aan de patiënt een percutane endoscopische gastrostomie (PEG) worden voorgesteld.^{2,3}

Aanbevelingen voor de praktijk

- Hydrokinine vermindert bij oude mensen het aantal nachtelijke spierkrampen. Het zou een overeenkomstig effect op de crampi van ALS kunnen hebben.
- Amitryptiline gaat bij patiënten met multipole sclerose dwanghuilen en dwanglachen in enige mate tegen (25 mg bdd tot 50 mg tdd). Mogelijk is dat ook bij ALS het geval.
- Men kan de speekselproductie op vier verschillende manieren remmen: door bestraling, met medicamenten, door injectie van speekselklieren met botuline toxine A of door chirurgische denervatie van de glandula parotis.
- Als medicatie bij obstipatie is een polyethyleenglycolderivaat te verkiezen boven lactulosestroop.
- Enquêtes onder artsen en zorgverleners wijzen uit dat rusteloosheid, angst, pijn en dyspnoe de symptomen zijn die in de eindfase de meeste aandacht vragen.

3

Obstipatie

Bij patiënten met een PEG kan vezelrijke sondevoeding worden overwogen en kan de vochtinname worden geoptimaliseerd. Als medicatie is een polyethyleenglycolderivaat (Transipeg[®] of Movicolon[®]) te verkiezen boven lactulosestroop.² Dosering: 2 zakjes Transipeg[®] of 1 zakje Movicolon[®] in 150 ml water. Bij verminderde uitdrijvende kracht kan een klysma nodig zijn.

Onvoldoende ophoesten

Klachten over moeilijk ophoesten van taai en dik slijm komen veel voor. Een afdoende remedie is er niet altijd. De volgende aanbevelingen zijn het proberen waard en hebben weinig of geen nadelen: (1) zorg voor voldoende vochttoevoer, (2) melk, chocolademelk en pap zouden slijmbevorderend werken, karnemelk, yoghurt en biogarde zouden dat effect minder hebben en daarom te verkiezen zijn, (3) resultaten van een proefonderzoek (zonder placebogroep) wijzen op een gunstig effect van behandeling met de bèta-antagonist propranolol, in een dosering van een tot driemaal daags 40 mg.^{2,3} Eventueel kan behandeling met acetylcysteïne (3 dd 200 mg, oraal) tot een verdunning van het taai slijm leiden waardoor ophoesten (maar ook verslikken) gemakkelijker gaat.

Respiratoire insufficiëntie

Ademhalingszwakte geeft aanleiding tot een aantal kenmerkende klachten en verschijnselen, zoals een onrustige slaap, dromen, vaak wakker zijn, ochtendhoofdpijn, en slaperig-

heid overdag. Behandeling van ademhalingszwakte is op drie wijzen mogelijk: niet-invasieve ademhalingsondersteuning, invasieve ademhalingsondersteuning en bestrijding van de symptomen van ademhalingszwakte. Op www.als-centrum.nl staat een stroomdiagram dat behulpzaam kan zijn bij de keuze van behandeling.

De terminale zorg

De meeste hieronder te noemen behandelingen beïnvloeden de ademhaling in nadelige zin en kunnen dus levensbekortend werken. Enquêtes onder artsen en zorgverleners wijzen uit dat rusteloosheid, angst, pijn en dyspnoe de symptomen zijn die in de eindfase de meeste aandacht vragen.^{2,3}

Voor angst wordt oxazepam (Seres-ta[®]) (dosering 10-15 mg, 3-4 daags, zo nodig tablet van 50) of lorazepam (Temesta[®]) aangeraden (dosering onder

de tong 0.5 tot 2.5 mg) maar de nabijheid en geruststelling door een geliefd persoon zou tenminste zo belangrijk kunnen zijn. Voor rusteloosheid wordt chlopropromazine aanbevolen, 25 mg iedere 4 tot 12 uur, oraal of via de PEG, of 12.5 mg iedere 4 tot 12 uur intraveneus.³ Behandeling kan in eerste instantie geschieden met paracetamol en zo nodig met opiaten.

Onderzoek heeft aangetoond dat morfine een anti-dyspnoe effect heeft.⁵ Morfine kan in het begin spasmogeen werken en misselijkheid en braakneiging veroorzaken. Om het spasmogene effect tegen te gaan kan men bij aanvang van de behandeling een middel met een atropine-achtig effect geven, bijvoorbeeld amitriptyline driemaal daags 25 mgr. Ter onderdrukking van de misselijkheid kan 0.5 tot 1 mg haloperidol (Haldol[®]), 1-2 maal daags laten gebruiken, oraal of via de PEG. Morfine-

behandeling moet altijd gecombineerd worden met een laxans.

Literatuur

1. Van den Berg LH, van den Berg JP, Mathus-Vliegen EM, et al. The symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148(11):513-518.
2. Van den Berg LH, van den Berg JP, Jennekens FGI. Amyotrofe laterale sclerose. Begeleiding en behandeling. Tweede druk, Elsevier, Maarssen 2004.
3. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review). *Neurology* 1999;52:1311-1323.
4. Andersen PM, Gronberg H, Franzen L, Funegard U. External radiation of the parotid glands significantly reduces drooling in patients with motor neuron disease with bulbar paresis. *J Neurol Sci* 2001; 191(1-2):111-114.
5. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57(11):939-944.

Tabel Symptomatische behandelingsmogelijkheden bij ALS

Klacht	Advies	Medicament, ingreep, hulpmiddel
Spraakstoornis Verslikken	Logopedie Houding rechtop, bij slikken kin intrekken, geconcentreerd eten en drinken, rustige omgeving, kleine frequente maaltijden, vermijden van eten en drinken bij vermoeidheid, niet drinken direct na het eten van vast voedsel, na het eten mond reinigen en krachtig hoesten, niet liggen < 30 minuten na het eten, dik en homogeen voedsel	Letterkaart, communicatie-apparaat PEG-sonde ¹ , spasmolytica (mebeverine 2dd 15 ml)
Kauwstoornissen	Kleine, frequente maaltijden, taai voedsel vermijden, eten fijn snijden of malen	PEG-sonde ¹
Ophoping van speeksel in de mond, kwijlen	Mondhygiënist. Mond bewust sluiten, frequent slikken, vermijden van zure dranken en chocolade, goede mond en gebitsverzorging na het eten, zo nodig uitzuigen van de mond	Medicatie (amitriptyline 2 dd 25 mg, dridase 2.5 mg voor de nacht), glandula parotis injectie met botuline toxine A, radiotherapie, vermijdt melk, pap, chocolademelk
Dwanglachen, huilen, geeuwen	Uitleg (onderdeel van de ziekte)	Medicatie (amitriptyline (2 dd 25 mg, paroxetine 20 mg)
Gewichtsverlies	Diëtiste	Aangepaste voeding (diëtist) PEG-sonde ¹
Foetor ex ore	Mondhygiënist. Goede hygiëne van gebit en mond na het eten.	Spoelen met mondwater of kamille oplossing
Respiratoire insufficiëntie	Overweeg voorlichting door centrum voor thuisbeademing (via revalidatiearts). Behandelbare oorzaken uitsluiten. Halfzittend slapen. Longfysiotherapie	In eindstadium: zuurstof in een lage en eventueel opklimmende dosering (1-3 L/min; zie bijlage 1), morfine ² Zie ook www.als-centrum.nl
Onvoldoende ophoesten	Longfysiotherapie, houdingsdrainage, vermijden van zoete melkproducten (melk, pap, chocolade melk)	Bij taai slijm: mucolytica, (acetylcysteïne 3 dd 200 mg, oraal), uitzuigen. Overweeg propanolol 2 dd 40 mg
Pijn in en rondom de gewrichten, nek en rug	Fysiotherapie. Goede zit/lig houding, ondersteuning ledematen, bij pijn in de nek rugleuning iets naar achteren om nek te ontlasten.	Aangepaste stoel, hoofdsteen, halskraag, voorhoofdsband, verstelbaar bed, antidecubitus matras, intra-articulaire injectie met triamcinolon
Krachtsverlies armen	Fysiotherapie	Ondersteuning van de gewrichten bij zwakte en pijn: spalk, bandage. ADL aanpassingen door ergotherapeut
Krachtsverlies beenspieren	Fysiotherapie	Enkelvoet orthesen, rollator woningaanpassing
Spasticiteit	Fysiotherapie	Behandelen van infecties, spasmolytica (baclofen)
Spierkrampen	Passieve en actieve rekoefeningen	Rivotril 0.5 mg z.n. 2 dd.
Slaapstoornissen	Bij nachtelijke kortademigheid halfzittend slapen, behandeling pijnklachten, spasme, krampen	Inslaap stoornis: temazepam 10 mg. Doorslaap stoornis: oxazepam 10 mg
Extreme vermoeidheid	Meer rust overdag, behandelbare oorzaken van respiratoire insufficiëntie uitsluiten	Overweeg acetylcholine esterase remmers (pyridostigmine 3 dd 30 mg) cave speekselvloed
Verwerkingsproblematiek en depressie	Begeleiding acceptatie problematiek	Antidepressiva (paroxetine 20 mg)
Obstipatie	Meer bewegen, goed drinken, vezelrijke voeding	Polyethyleenglycolderivaat (Movicolon 1 zakje in 150 ml water). Bij verminderde perskracht klysma's (microlax 5 ml, natriumfosfaat clysm)

1 PEG sonde. Een PEG sonde is geïndiceerd bij een ALS patiënt die klaagt over slikstoornissen. Uit veiligheidsoverweging dient een PEG sonde te worden aangeboden en geplaatst bij een vitale capaciteit van meer dan 50% (bewijsklasse II).

2 Symptomatische kortademigheid. Vraag actief naar kortademigheid, orthopnoe en hoofdpijn bij ontwaken. Controleer de longfunctie (m.n. de FVC) bij elk poliklinisch bezoek. Overweeg O₂ bij symptomatische chronische hypoventilatie. Geef 2.5 tot 5 mg. diazepam voor de nacht. Bij respiratoire insufficiëntie in de terminale fase van ALS opiaten (begin met bijv. 2.5 mg 4 dd subcutaan, of transdermaal/orale equivalent en eindig met continue morfine via de PEG sonde). Overweeg bij terminale rusteloosheid chlopropromazine 25 mg elke 4-12 uur oraal of 12.5 elke 4-12 uur rectaal (bewijsklasse III).

Medicamenteuze behandeling spinale spieratrofie

I.J.M. de Groot, revalidatiearts, De Trappenberg, Huizen, en iRv, Hoensbroek
E.C.G. van Geffen, apotheker, Wetenschapswinkel Geneesmiddelen, Universiteit Utrecht

Veel mensen met spinale spieratrofie (SMA) gebruiken geneesmiddelen voor de verlichting van hun klachten. Het gebruik van middelen voor het maagdarmkanaal en de luchtwegen is hoger op jongere leeftijd, wat gerelateerd kan worden aan het jonger manifesteren van SMA. Het gebruik van Rilutek door SMA-patiënten komt regelmatig voor. Ook andere geneesmiddelen zijn nog in onderzoek.

Spinale spieratrofie (= spinale musculaire atrofie = SMA) is een ziekte van de motorische zenuwen door een defect in het SMN-gen op chromosoom 5. Hoewel klinisch verschillende typen worden beschreven, is er eerder sprake van een spectrum van ziektebeelden met als grove vuistregel: hoe jonger manifest, hoe ernstiger het ziektebeeld. Dit maakt dat de behandeling van spinale spieratrofie vele aspecten kent, die niet uniek zijn voor een bepaald type, maar wel duidelijke accentverschillen hebben.

De behandeling kan worden opgesplitst in medisch-technische behandeling (medicatie, operaties, beademing), bewegings- en functiebehandeling (fysiotherapie, ergotherapie, hulpmiddelen) en sociale begeleiding (begeleiding in verwerking, opvoeding, dagbesteding). De eerste contacten zijn vaak met de (kinder)neuroloog, die de diagnose stelt. Daarna doen huisarts en revalidatiearts de begeleiding. Contacten met orthopeed, beademingsarts, internist en kinderarts komen veel voor. Het accent in dit artikel ligt op de medicamenteuze behandeling. Progressieve SMA (PSMA), die veelal tot de groep van ALS en mimics wordt gerekend, blijft buiten beschouwing.

Dagelijks gebruik

Uit onderzoek van de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen van de Universiteit Utrecht (1) is gebleken dat veel mensen met SMA geneesmiddelen gebruiken: 61 procent gebruikt één of meer geneesmiddelen, 57 procent een regulier en twaalf procent een alternatief middel. Er blijkt geen verband tussen het type SMA en leeftijd of geneesmiddelengebruik. De meest gebruikte middelen zijn middelen voor het maagdarmkanaal (24%), voornamelijk laxantia, antacida en secretieremmers. Opvallend is dat vooral jonge kinderen (0-9 jaar) deze middelen langdurig (langer dan zes maanden) gebruiken. Achttien procent van de respondenten (in leeftijdscategorieën 0-9 en 30-59 jaar) gebruikt middelen voor luchtwegaandoeningen, vooral bronchusverwijders, corticosteroiden, acetylcysteïne en antihistaminica. Acht procent, waarvan de helft uit de leeftijdscatego-

rie van nul tot negen jaar, gebruikt antibiotica. Daarvan wordt 35 procent chronisch (profy lactisch) gebruikt.

Zeventien procent van de respondenten gebruikt middelen die op het zenuwstelsel aangrijpen, zoals analgetica, anxiolytica, hypnotica/sedativa en antidepressiva, en acht procent gebruikt NSAID's.

Bij deze getallen kunnen we een aantal kanttekeningen plaatsen. Ten eerste heeft het opvallend hoge gebruik van medicatie bij jongere kinderen te maken met de ernst van het ziektebeeld. Het is gebleken dat jong manifesterende SMA-patiënten meer problemen hebben met luchtwegen en bewegingsstelsel (2). De tweede kanttekening is dat antidepressiva ook voorgeschreven kunnen worden als pijnstiller (met name amitriptyline). De derde kanttekening is dat de onderzoekers gevraagd hebben of de respondenten de medicatie gebruiken voor SMA-gerelateerde of andere klachten. Bij alle geneesmiddelen is er een menging van beide groepen. In hoeverre de inschatting van de respondent (wel of niet gerelateerd) medisch juist is, blijft een open vraag.

In het onderzoek is ook gekeken naar de werkzaamheid en bijwerkingen van medicatie voor SMA-klachten. Zestig procent geeft aan dat het geneesmiddel werkt zoals verwacht, bij vijf procent werkt het beter en bij dertien procent minder dan verwacht. Bijwerkingen treden op bij 32 procent van de respondenten.

Experimentele geneesmiddelen

Er bestaat nog geen curatief of remmend middel voor SMA. In Nederland blijken meerdere mensen met SMA Rilutek te gebruiken, een erkend remmend middel voor ALS (1). Deze mensen melden opvallend vaak bijwerkingen. Onderzoek naar Rilutek en SMA is nog gaande (3) en er is een fase-1-trial geweest voor jonge kinderen (4). Uit proefdieronderzoek lijken voor SMA veelbelovende medicamenten (valproïnezuur en boterzuren) te komen (5,6,7,8). Voor valproïnezuur loopt een trial in de VS. De resultaten komen beschikbaar in 2005. Ook een Europese trial is in voorbereiding.

Literatuur

- Grijsen M, van Geffen ECG, Hugtenburg JG, Fietje EH. Inventarisatie van behandeling van SMA, Wetenschapswinkel Geneesmiddelen, Universiteit Utrecht, 2002
- de Groot IJM, de Witte LP. Physical complaints occurring in aging persons with Spinal Muscular Atrophy (submitted)
- Haddad H, Cifuentes-Diaz C, Miroglio A, Roblot N, Joshi V, Melki J. Riluzole attenuates spinal muscular atrophy disease progression in a mouse model. *Muscle Nerve*. 2003;28:432-7

Aanbevelingen voor de praktijk

- Veel mensen met SMA gebruiken geneesmiddelen.
- De meest gebruikte middelen zijn middelen voor het maagdarmkanaal (24%), voornamelijk laxantia, antacida en secretieremmers.
- Onderzoek naar Rilutek en SMA is nog gaande en er is een fase-1-trial geweest voor jonge kinderen.
- Uit proefdieronderzoek lijken voor SMA veelbelovende medicamenten (valproïnezuur en boterzuren) te komen. Voor valproïnezuur loopt een trial in de VS.
- Daar richtlijnen voor indicatiestelling en inzicht in de effectiviteit van de geneesmiddelen bij mensen met SMA ontbreken, zijn aanbevelingen voor de praktijk niet te geven. Wij zouden het werkveld willen aanbevelen onderzoek naar effectiviteit te starten en richtlijnen te ontwikkelen.

- Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*. 2003;60:1601-3
- Sumner CJ, Huynh TN, Markowitz JA, Perhac JS, Hill B, Coovert DD, Schussler K, Chen X, Jarecki J, Burghes AH, Taylor JP, Fischbeck KH. Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells. *Ann Neurol*. 2003;54:647-54
- Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehrubl FA, Raschke H, Blumcke I, Eyupoglu IY, Wirth B. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2003;12(19):2481-9
- Chang JG, Hsieh-Li HM, Jong YJ, Wang NM, Tsai CH, Li H. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(17):9808-13
- Wirth B. Spinal muscular atrophy: state-of-the-art and therapeutic perspectives. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002 Jun;3(2):87-95

Het rapport 'Inventarisatie van de behandeling van SMA' is te bestellen door overmaking van € 7,- op giro 228947, t.n.v. UU, faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht o.v.v. PUG/02-7, met vermelding van uw naam en adres.

Symptomatische behandeling Guillain-Barrésyndroom

M.P.J. Garssen en P.A. van Doorn, afdeling neurologie, Erasmus MC, Rotterdam

Het Guillain-Barrésyndroom (GBS) is geassocieerd met een grote diversiteit aan symptomen, ernst en duur van ziekteprogressie. Voorafgaande infecties, anti-gangliosideantilichamen en moleculaire kruisreactiviteit en waarschijnlijk ook T-celactivatie spelen een belangrijke rol in de pathogenese. GBS kan worden onderverdeeld in acute immuun-gemedieerde polyradiculoneuropathie (AIDP), acute motore axonale polyneuropathie (AMAN), acute motor-sensore axonale polyneuropathie (AMSAN) en het syndroom van Miller-Fisher (MFS). Verschillende varianten als atactische GBS, pharyngeale-cervicale-brachiale GBS en geïsoleerde bulbaire GBS zijn beschreven. In de meeste trials zijn uitsluitend GBS-patiënten geïcludeerd die niet meer in staat waren zelfstandig te lopen.

Symptomatische behandeling

Het belangrijkste van de behandeling blijft goede algehele zorg, met daarbij de aanwezigheid van goede intensive-carefaciliteiten met beademingsmogelijkheden en monitoring. Behandeling van autonome dysfunctie, het voorschrijven van anticoagulantia en het voorkomen en adequaat behandelen van secundair optredende infecties is van essentieel belang. Een belangrijke vraag blijft wanneer een patiënt over te plaatsen naar de intensive care. Dit wordt waarschijnlijk noodzakelijker bij snelle progressie, slikklachten, bilaterale aangezichtszwakte, autonome functiestoornissen, of bij (snel) verminderde vitale capaciteit (<20ml/kg).

Ondanks het feit dat veel patiënten binnen twee weken na het bereiken van de maximale spierzwakte weer spontaan herstel gaan vertonen, kan goed functioneel herstel lang op zich laten wachten. Inmiddels is een groot aantal studies verricht teneinde het klinisch herstel te bespoedigen. Medicatietrials hebben zich met name gericht op behandeling met plasmaferese en/of intraveneus immuunglobulinen (IVIg) en corticosteroiden. Recent zijn bij chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, een aan GBS verwant ziektebeeld, enkele kleine studies verschenen naar de (toegevoegde) waarde van andere immuun-modulerende therapieën, waaronder mycofenolaat mofetil. Echter, tot op heden blijft in de meeste centra IVIg de hoeksteen voor de behandeling van GBS. In dit overzicht volgen kort de diverse behandelingsopties en worden de restverschijnselen vermoeidheid en pijn besproken.

Alle medicatietrials zijn gebaseerd op het immuungemedieerde karakter

van de ziekte. De eerste trial uit 1978, waarbij monotherapie met laag gedoseerde en oraal toegediende prednison werd bestudeerd, liet geen verbeterde uitkomst zien. In een recente Cochrane meta-analyse van zes gerandomiseerde trials werd geen gunstig effect van corticosteroiden alleen aangetoond.¹ In twee grote gerandomiseerde gecontroleerde trials werd een gunstig effect van plasmaferese (PF) aangetoond.^{2,3} In twee hierop volgende trials werd aangetoond dat de behandeling met IVIg minimaal even effectief is als de behandeling met PF.^{4,5} Verder werd aangetoond dat een behandeling met PF gevolgd door IVIg geen significant beter resultaat geeft. Aangezien behandeling met IVIg veiliger en gemakkelijker is, is IVIg de behandeling van eerste keus.⁶ Recent zijn de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde gecontroleerde multicenter studie naar het additionele effect van methylprednisolon (MP), toegevoegd aan de standaard behandeling IVIg.⁷ Er bleek geen significant verschil ($p=0.06$), vier weken na starten van de therapie. Na correctie van reeds bekende en belangrijke prognostische factoren (leeftijd en ernst van ziekte bij randomisatie) blijkt behandeling met de combinatie IVIG en MP significant gunstiger ($p=0.03$), dan behandeling met IVIG alleen. Indien ook werd gecorrigeerd voor andere prognostische factoren nam dit effect verder toe ($p=0.01$). Door de combinatiebehandeling werd de mediane tijd tot onafhankelijk lopen verminderd tot 28 dagen, echter een significant effect voor de prognose op langere termijn werd niet gevonden. Indien er geen contra-indicaties bestaan voor het gebruik van MP, lijkt er momenteel enige consensus te bestaan omtrent de toegevoegde waarde van MP aan de behandeling met IVIg.

Mede vanwege bevindingen dat ook de "celgemedieerde" afweer een rol speelt in de pathogenese van GBS,⁸ wordt momenteel in een open-label pilotstudie bij 25 patiënten het additionele effect van mycofenolaat mofetil (Cellcept®), toegevoegd aan de behandeling met IVIG en MP, bestudeerd. Met deze studie wordt niet alleen beoogd een sneller herstel te bereiken, maar zeker ook beter herstel op de lange termijn en reductie van bekende restverschijnselen.

Restverschijnselen

Drie tot zes jaar na het optreden van GBS worden bij veel patiënten nog veranderingen geconstateerd op het psychosociale vlak. Veranderingen in 'lifestyle', werk en hobby's treden op bij zowel patiënten met neurologische restverschijnselen alsmede bij neurologisch goed herstelden.^{9,10}

Aanbevelingen voor de praktijk

- GBS: AIDP; AMAN; AMSAN; MFS.
- Het belangrijkste van de behandeling blijft goede algehele zorg, met daarbij de aanwezigheid van goede intensive-carefaciliteiten met beademingsmogelijkheden en monitoring.
- Tot op heden blijft in de meeste centra IVIg de hoeksteen voor de behandeling van GBS.
- Indien er geen contra-indicaties bestaan voor het gebruik van MP, lijkt er momenteel enige consensus te bestaan omtrent de toegevoegde waarde van MP aan de behandeling met IVIg.
- Ongeveer tachtig procent van alle patiënten met immuungemedieerde polyneuropathieën wordt gehinderd door ernstige vermoeidheid.
- Pijn treedt frequent op, veroorzaakt ernstige klachten en behoeft veel aandacht.

Ongeveer tachtig procent van alle patiënten met immuungemedieerde polyneuropathieën wordt gehinderd door ernstige vermoeidheid. Vermoeidheid, die jaren kan aanhouden en kwaliteit van leven vermindert, lijkt onafhankelijk van spierkracht, gevoelsstoornissen, functionele score en duur van de symptomen.¹¹ De oorzaak is vooralsnog grotendeels onbekend. In een gerandomiseerde, gecontroleerde cross-over trial bij tachtig ernstig vermoeide patiënten bleek amantadine niet effectief.¹² Wel werd recent een gunstig effect van een twaalf weken durende fietstraining aangetoond bij zestien neurologisch goed herstelde GBS- en vier stabiele CIDP-patiënten. Deze conditietraining werd goed verdragen, vermoeidheidsscores namen af met twintig procent en lichamelijke conditie en kwaliteit van leven namen significant toe.¹³

Pijn treedt frequent op, veroorzaakt ernstige klachten en behoeft veel aandacht. Liselotte Ruts heeft gevonden dat pijn zich in de acute fase lijkt te concentreren in de rug, tussen de schouderbladen en in de spieren.¹³ Ernstige radculaire pijnklachten zijn geassocieerd met lage CMAP-amplituden, hetgeen een relatie met axonale schade suggereert. Met name pijnlijke paresthesieën, dyesthesieën en spierpijn kunnen maanden aanhouden. Het is nog niet goed bekend wat hier de beste behandeling voor is.

Ondanks alle behandelingsopties tot nu toe, blijft GBS een ernstige ziekte met veel en langdurende co-morbiditeit. Een belangrijke reden om steeds maar weer nieuwe behandelingsopties te onderzoeken en de pathofysiologie verder te ontrafelen.

Referenties

- Hughes RA, van der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD001446.
- Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Neurology 1985; 35(8):1096-1104.
- Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1987; 22(6):753-761.
- Van der Meché, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med 1992; 326(17):1123-1129.
- Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet 1997; 349(9047):225-230.
- Hughes RA, Wijdsicks EF, Barohn R, Benson E, Comblath DR, Hahn AF et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003; 61(6):736-740.
- van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. Lancet 2004; 363(9404):192-196.
- Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison HJ, Hartung HP. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. Muscle Nerve 2004; 30(2):131-156.
- Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI, van der Meché FG. Long-term impact on work and private life after Guillain-Barré syndrome. J Neurol Sci 2002; 201(1-2):13-17.
- Bernsen RA, de Jager AE, Schmitz PI, van der Meché FG. Residual physical outcome and daily living 3 to 6 years after Guillain-Barré syndrome. Neurology 1999; 53(2):409-410.
- Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, van der Meché FG, Van Doorn PA. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology 1999; 53(8):1648-1654.
- Garsen MP, Schmitz PI, Merkies IS, van der Meché FG, van Doorn PA. Amantadine for treatment of fatigue in Guillain-Barré syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial. Submitted for publication.
- Garsen MP, Bussmann JB, Schmitz PI et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. Neurology, in press
- Ruts L, Jacobs BC, van Koningsveld R, van Doorn PA. Pain syndromes in Guillain-Barré syndrome: incidence and response to methylprednisolone. J Peripheral nervous System, 2003

Modafinil tegen overmatige slaperigheid bij myotone dystrofie

S.S. Weinreich¹, A.R. Wintzen², B.G.M. van Engelen³

¹beleidsmedewerker onderzoek, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn

²neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³neuroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Overmatige slaperigheid is een bekend verschijnsel bij patiënten met myotone dystrofie (1). Het staat niet op zichzelf, maar heeft een relatie met vermoeidheid en verminderde motivatie (2). Al deze verschijnselen kunnen beperkingen opleggen zowel aan de patiënt zelf, als aan mensen in de naaste omgeving, zoals de partner.

Overmatige slaperigheid kan gemeten worden d.m.v. de Epworth Sleepiness Scale (3; zie bijlage). Bij een score van meer dan 8 à 10 punten zou men behandeling kunnen overwegen. Overmatige slaperigheid bij patiënten met myotone dystrofie kan verschillende oorzaken hebben. Een van de oorzaken kan apneu zijn. Wanneer er geen aanwijzingen zijn voor apneu kan behandeling van idiopathische slaperigheid met modafinil worden overwogen. Dit middel wordt geregeld gegeven aan patiënten met narcolepsie.

Tot nu toe zijn er drie studies over modafinil bij myotone dystrofie gepubliceerd (tabel). Een open-label studie van Damian e.a. vond na gemiddeld zestien weken een significante afname van zowel zelf gerapporteerde slaperigheid, als een significante verlenging in objectief gemeten latentietijd tot slaap (4). In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial vonden MacDonald e.a. dat zowel na een als na twee weken gebruik van modafinil de zelf ge-

rapporteerde slaperigheid significant minder was dan tijdens de periode dat placebo werd geslikt (5). Ook Talbot e.a. verrichtten een gerandomiseerde, gecontroleerde trial en vonden in de derde week van de behandeling verminderde slaperigheid (6). Daarbij was het verschil tussen modafinil en placebo statistisch significant in de objectief gemeten slaperigheid, maar net niet statistisch significant in zelf gerapporteerde slaperigheid. Deze studies maken het aannemelijk dat modafinil effect heeft op overmatige slaperigheid bij patiënten met myotone dystrofie.

Binnen de in de tabel opgenomen studies zijn ook enkele onderzoeken gedaan om het effect van modafinil in een breder kader te bekijken dan alleen bij slaperigheid. MacDonald e.a. hebben het effect van modafinil op vermoeidheid gemeten d.m.v. de Profile of Mood States (POMS) (5). Zij vonden statistisch significante verbeteringen in stemming, fatigue-inertia en vigor-activity, maar tegelijk ook verslechterde tension-anxiety. Kwaliteit van leven werd gemeten door Talbot e.a. (SF-36) en MacDonald e.a. (RAND)(6, 5). Beide studies vonden verbetering in de energie-gerelateerde concepten tijdens het gebruik van modafinil, hoewel statistische significantie alleen werd bereikt in de studie van MacDonald.

Geen van de drie studies meldt ernstige bijwerkingen, maar één beschrijft

Aanbevelingen voor de praktijk

- Overmatige slaperigheid is een bekend verschijnsel bij patiënten met myotone dystrofie.
- Overmatige slaperigheid kan gemeten worden d.m.v. de Epworth Sleepiness Scale.
- Behandeling van idiopathische slaperigheid met modafinil kan worden overwogen (2 x 50mg, niet later dan 13.00 uur).
- Drie studies over modafinil bij myotone dystrofie zijn gepubliceerd.
- Bij het voorschrijven moet men rekening houden met de algemene waarschuwingen in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl), waaronder de interferentie van modafinil met orale anticonceptiva.

diverse lichte bijwerkingen (5), waarbij hoofdpijn het vaakst werd genoemd. Bij het voorschrijven moet men rekening houden met de algemene waarschuwingen in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl), waaronder de interferentie van modafinil met orale anticonceptiva.

In de Nederlandse academische ziekenhuizen groeit de ervaring met modafinil voor overmatige slaperigheid bij myotone dystrofie. Het is van belang dat 2 x 50 mg modafinil niet later dan 13.00 uur wordt ingenomen. De dosis kan eventueel verhoogd worden, maar

Tabel. Overzicht studies met modafinil bij myotone dystrofie

publicatie	Type Studie	Gem. Leeftijd, aantal	behandelduur	Dosering modafinil	Objectieve uitkomstmaten slaperigheid	Subjectieve uitkomstmaten slaperigheid
Damian 2001	open	38 jr, n=9	Gemiddeld 16 weken	200-400 mg/dag	MSLT	ESS
MacDonald 2002	dubbel-blind RCT	41 jr, n=40	Cross-over, 14 dagen modafinil c.q. placebo	200-400 mg/dag	-	ESS SSS
Talbot 2003	dubbel-blind RCT	43 jr, n=19	Cross-over, 4 weken modafinil c.q. placebo	100-200 mg/dag	MWT	ESS

ESS Epworth Sleepiness scale
MSLT Multiple Sleep Latency Test

MWT Maintenance of Wakefulness Test
SSS Stanford Sleepiness Scale

als het op een later tijdstip wordt ingenomen is er kans op slapeloosheid 's nachts. De effectiviteit kan beoordeeld worden aan de hand van Epworth Sleepiness Scale (bijlage).

Een Cochrane Review uit 2003 heeft geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies geïdentificeerd waaruit zou blijken dat enig ander psychostimulans effect heeft op een objectieve uitkomstmaat voor slaperigheid bij patiënten met myotone dystrofie (7). Tot op heden is er alleen incidentele ervaring met ritaline en efedrine, maar de effectiviteit en veiligheid van deze middelen zijn nooit systematisch onderzocht bij patiënten met myotone dystrofie.

Ondanks de mogelijkheid voor medicamenteuze behandeling met modafinil verkeren patiënten met myotone dystrofie en overmatige slaperigheid in een kwetsbare positie. Officieel mogen zij geen aanspraak maken op vergoeding van modafinil, omdat het op de limitatieve lijst staat, bekend als Bijlage 2 van de Regeling Farmaceutische Hulp, waar het alleen aangemerkt wordt als middel van tweede keuze voor narcolepsie (8)*. Voor uitbreiding van het indicatiegebied is initiatief van de fabrikant nodig. Een voor de hand liggende mogelijkheid is gebruik te maken van de Europese verordening voor weesgeneesmiddelen (9), die fabrikanten marktbescherming geeft in ruil voor het ontwikkelen van effectieve, veilige medicijnen voor zeldzame ziekten. Echter, tot nu toe is modafinil niet opgevoerd als weesgeneesmiddel voor overmatige slaperigheid bij myotone dystrofie. Andere ziektebeelden waar het effect van modafinil op slaperigheid of vermoeidheid onderzocht is, o.a. multipole sclerose, zijn althans in Nederland (nog) niet toegevoegd aan het geregistreerde indicatiegebied.

Conclusie

De literatuur en de klinische ervaring in Nederland leiden tot het volgende advies. Overmatige slaperigheid bij patiënten met myotone dystrofie kan vastgesteld worden d.m.v. de Epworth

Sleepiness Scale (score boven 8 à 10). Als apneu niet de oorzaak lijkt te zijn, en als de slaperigheid als grote klacht ervaren wordt, zou behandeling met modafinil overwogen kunnen worden. De vergoeding van het medicijn is nog niet gefundeerd op de nieuwste wet- en regelgeving.

* De ervaring is dat verschillende ziektekostenverzekeraars modafinil gewoon vergoeden voor patiënten met myotone dystrofie.

Referenties

- Harper P, van Engelen B., Eymard B., Wilcox D. (red.) Myotonic Dystrophy - Present management, future therapy. Oxford University Press, 2004.
- Van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg G, van Engelen B, Schillings M, Zwarts M. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 138-9.

- Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991; 14: 540-5.
- Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. Neurology 2001; 56: 794-6.
- MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. Neurology 2002; 59: 1876-80.
- Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. Neuromuscul. Disord. 200; 13: 357-64.
- Annan D, Miller R, Barnes P. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003.
- Regeling farmaceutische hulp 1996 (geldend op: 29-11-2004)
- Verordening EG 141/2000

Bijlage Epworth Sleepiness Scale

Toelichting

Hoe makkelijk doezelt u weg of valt u in slaap in de volgende situaties? Het gaat niet enkel om moe zijn, maar om een gevoel van slaperigheid en refereert aan uw huidige levenswijze. Indien u niet recentelijk één van de onderstaande situaties hebt meegemaakt, probeert u zich dan in te denken hoe u zich zou voelen. Gebruik de volgende schaal om het best passende nummer voor iedere situatie uit te kiezen.

Per situatie uit te kiezen

- 0 = ik zou nooit indutten
1 = ik zou af en toe indutten
2 = ik zou vrij vaak indutten
3 = ik zou altijd indutten

Situatie

situatie	score
a. Tijdens een gesprek met iemand anders	...
b. Tijdens een bezoek aan familie of vrienden	...
c. Tijdens een passieve ontspanning (lezen, tv kijken)	...
d. Tijdens een actieve ontspanning (klusjes, handwerken)	...
e. Als medereiziger tijdens een auto- of treinrit van 1 uur	...
f. In de auto wanneer u 5 minuten moet wachten (stoplicht, file)	...
g. Middags of 's avonds na het eten	...
h. Tijdens werktijd	...
Totaal score	...

Behandeling pijnlijke neuropathieën

I.N. van Schaik¹, M.L. Jacobs², A.M.C. Horemans³

¹neuroloog, afdeling Neurologie, AMC, Amsterdam

²huisarts, Gezondheidscentrum Oude Westen en Cool, Rotterdam

³beleidsmedewerker, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn

In het kader van de CBO-richtlijn polyneuropathie is ook een richtlijn opgesteld voor de behandeling van pijnlijke polyneuropathieën. Ter preventie en als behandeling van een (pijnlijke) polyneuropathie is intensieve diabetescontrole nodig bij patiënten met diabetes mellitus. In het algemeen dient de symptomatische behandeling van een pijnlijke polyneuropathie volgens een vast schema uitgevoerd te worden. Amitriptyline en carbamazepine zijn bewezen effectief en de middelen van eerste keus. Bij de behandeling van een pijnlijke polyneuropathie bij HIV-geïnfekteerde patiënten is lamotrigine effectief en het middel van eerste keus. Amitriptyline en carbamazepine zijn in deze patiëntengroep bewezen niet-effectief.

Inleiding

In de CBO-richtlijn polyneuropathie is één hoofdstuk gewijd aan de behandeling van pijnlijke polyneuropathie. Hiervoor is gekozen, omdat dit een algemeen verschijnsel is dat bij veel verschillende oorzaken van polyneuropathie kan voorkomen. De behandeling van pijnlijke neuropathieën is niet synoniem aan de behandeling van neuropathische pijn, hetgeen een veel ruimer begrip is. Onderstaande aanbeveling heeft dan ook alleen betrekking op de medicamenteuze en niet-medicamenteuze symptomatische behandeling van positieve symptomen (pijn, pijnlijke paresthesieën, dysesthesie, hyperpathie e.d.) die ontstaan in het kader van een (poly)neuropathie. Uiteraard dient de oorzaak van de polyneuropathie opgespoord te worden en indien mogelijk adequaat behandeld te worden.

Diabetische polyneuropathie en overige polyneuropathieën

Bij de diabetische polyneuropathieën is verreweg het meeste onderzoek gedaan. Er is slechts één studie bij alcoholische polyneuropathie en er zijn drie studies bij andere polyneuropathieën gevonden. Gezien de overeenkomstige resultaten in deze studies lijkt extrapolatie van de gegevens uit de diabetische polyneuropathie studies naar andere polyneuropathieën gerechtvaardigd. Met betrekking tot de diabetische polyneuropathie is overtuigend aangetoond dat intensieve diabetescontrole zowel preventief werkt als een reeds bestaande polyneuropathie kan doen verminderen.

Er zijn veel medicijnen beschikbaar voor de symptomatische behan-

deling van een diabetische polyneuropathie. In de tabel is de aanbevolen volgorde van behandeling weergegeven. Deze volgorde is tot stand gekomen door de volgende factoren te wegen: werkzaamheid (NNT), bijwerkingen (NNH), patiëntvriendelijkheid en prijs. Het ophogen van de startdoseringsring moet gebeuren bij onvoldoende pijnstilling.

Aanbevolen doseringen voor de middelen van eerste keus:

Diabetische en overige polyneuropathieën

Amitriptyline: start met 25 mg ante noctum (bij ouderen 10 mg AN), ophogen met 25 mg per keer tot een maximum van 75 tot 125 mg/dag. Bij ouderen heeft nortriptyline de voorkeur boven amitriptyline omdat het minder anticholinerge bijwerkingen heeft en minder aanleiding geeft tot orthostatische hypotensie; nortriptyline is 3,5 keer zo duur, derhalve zou bij ouderen ook carbamazepine als eerste keus kunnen worden overwogen.

Carbamazepine: start met 200 mg één- tot tweemaal per dag, geleidelijk verhogen tot 3-4 dd 200 mg. Bij ouderen voorzichtiger beginnen met 100 mg tweemaal per dag.

HIV-neuropathie

Overweeg eventueel andere HIV-medicatie, aangezien deze ook pijnlijke neuropathie kan veroorzaken. Voor de behandeling van pijnlijke symptomen in het kader van een HIV-gerelateerde neuropathie is maar één middel beschikbaar dat bewezen effectief is. Dit middel heeft tamelijk veel bijwerkingen.

Aanbevelingen voor de praktijk

- Ter preventie en als behandeling van een (pijnlijke) polyneuropathie is intensieve diabetescontrole nodig bij patiënten met diabetes mellitus.
- In het algemeen dient de symptomatische behandeling van een pijnlijke polyneuropathie volgens een vast schema uitgevoerd te worden.
- Amitriptyline (start 25 mg AN) en carbamazepine (start 200 mg 1 à 2 dd) zijn bewezen effectief en de middelen van eerste keus.
- Bij de behandeling van een pijnlijke polyneuropathie bij HIV-geïnfekteerde patiënten is lamotrigine effectief en het middel van eerste keus. Amitriptyline en carbamazepine zijn in deze patiëntengroep bewezen niet-effectief.

Lamotrigine in een dosering van 300 mg/dag; starten met 25 mg/dag gedurende twee weken, daarna 50 mg/dag gedurende twee weken. Verder per 1-2 weken verhogen tot een dosering van 300 - 400 mg/dag in 1 of 2 giften.

Voor de literatuurverantwoording: zie volledige CBO richtlijn Polyneuropathie (www.cbo.nl en www.neurologie.nl)

Tabel

	NNT	NNH minor	NNH major	Reken- eenheid	Prijs per maand €	Opmerking
1 Amitriptyline	2	10	nb	25 mg/dag	1,25	1 dd
2 Carbamazepine	3	2	15	600 mg/dag	8,84	2 - 4 dd
3 Fenytoïne	2	10	nb	300 mg/dag	2,77	2 dd, lab-controles
4 Natrium-valproaat	2-3	30	nb	1200 mg/dag	14,32	3 dd
5 Tramadol	2-4	2-5	7-8	300 mg/dag	32,90	2 dd (retard tablet)
6 Paroxetine	5	Nb	nb	20 mg/dag	25,84	1 dd
7 Gabapentin	4	5	46	1800 mg/dag	109,38	3 dd
8 Oxycodone CR	nb	2	5	60 mg/dag	116,46	2 dd
9 Lamotrigine	4	6	351	400 mg/dag	134,40	2 dd
10 Capsaïcinecreme	4-6	2	9	tube 35 g	± 6,00	4 dd; wordt niet vergoed
11 TENS	2-4	-	-	apparaat, 4 electrodes, electrodepasta	± 150,00 ± 10,00 ± 20,00	30 min/dag, apparaat nodig
12 Clonazepam	nb	Nb	nb	4 mg/dag	5,64	1 - 2 dd
13 Levodopa/carbidopa	nb	Nb	nb	375 mg/dag	15,07	3 dd

nb = NNT of NNH niet bekend of niet te berekenen, meestal omdat dichotome gegevens (aantallen patiënten die verbeteren of verslechteren) in studies ontbreken; prijsgegevens uit Het Farmacotherapeutisch Kompas 2003

Behandeling myasthenia gravis

J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum

10

Er is een scala van middelen beschikbaar voor de symptomatische en immuunmodulerende behandeling van myasthenia gravis, waarmee het vrijwel altijd mogelijk is een goede remissie van de klachten te bereiken. De uitdaging blijft om, net als bij veel andere auto-immuunaandoeningen, een ziektespecifieke immunotherapie te vinden.

Begin vorige eeuw leefde het idee dat myasthenia gravis (MG) veroorzaakt werd door een curareachtige vergiftiging. Precies 70 jaar geleden bracht dit Mary Walker, een arts in Greenwich, op het idee om de acetylcholinesteraseremmer physostigmine te gebruiken voor de behandeling van MG (1). Tot op de dag van vandaag worden acetylcholinesteraseremmers gebruikt als symptomatische behandeling van MG; pyridostigmine voor orale toediening en neostigmine voor intraveneuze toepassing. De acetylcholinesteraseremmers werken slechts drie tot vier uur en moeten dus frequent worden ingenomen. Voor patiënten die startproblemen hebben door ochtendzwakte kan (met doktersverklaring) het niet-geregistreerde 180 mg retard tablet voor de nacht worden voorgeschreven. Nachtelijke inname van acetylcholinesteraseremmers heeft weinig zin en het verstoort de broodnodige nachtrust. Indien men vreest voor nachtelijke (respiratoire) problemen door myasthenie zwakte, is het beter de patiënt op te nemen in een krachtiger therapie te overwegen. Na verloop van tijd ontwikkelt iedere patiënt vaak zijn eigen patroon van inname. Deze symptomatische middelen hoeven immers niet volgens een strak schema te worden ingenomen.

Efedrine

Indien acetylcholinesteraseremmers onvoldoende zijn, kan - onder controle van de bloeddruk - toevoeging van een lage dosis efedrine worden geprobeerd. Het werkingsmechanisme is onduidelijk. Er zijn enkele spaarzame be-

Aanbevelingen voor de praktijk

- Tot op de dag van vandaag worden acetylcholinesteraseremmers gebruikt als symptomatische behandeling van MG.
- Indien acetylcholinesteraseremmers onvoldoende zijn, kan - onder controle van de bloeddruk - toevoeging van een lage dosis efedrine worden geprobeerd.
- Bij hinderlijke oculaire myasthenia gravis of invaliderende gegeneraliseerde myasthenie worden immuunsuppressieve middelen ingezet.
- Vuistregel: thymectomie voor acetylcholinereceptor-antilichaampositieve patiënten met gegeneraliseerde MG van 5 tot 50 jaar.

richten over de toepassing van het presynaptisch aangrijpende 3,4-diaminopyridine bij (congenitale) myasthenia gravis, maar over het algemeen wordt dit middel gereserveerd voor het Lambert-Eaton myasthenie syndroom. Het korte-termijneffect van al deze symptomatische behandelingen is blijkbaar zo overtuigend dat er voor de auto-immuun MG nooit placebocontroleerde trials mee zijn gedaan.

Immuunsuppressieve middelen

Bij hinderlijke oculaire myasthenia gravis of invaliderende gegeneraliseerde myasthenie worden immuunsuppressieve middelen ingezet. Azathioprine, ciclosporine, methylprednisolon, plasmaferese en intraveneus immunoglobuline zijn in gerandomiseerde studies getest of met elkaar vergeleken (2-6). Het is aangetoond dat toevoegen van azathioprine een significant prednisonsparend effect heeft bij een therapieduur van meer dan een half jaar (2). Het is in Nederland de gewoonte om bij het starten van prednison direct ook azathioprine te geven. Ook van ciclosporine is in trialverband aangetoond dat het goed werkt bij my-

asthenia gravis (3). Bij langer gebruik vertoont ongeveer eenderde van de patiënten hypertensie en nierfunctiestoornissen. In kleine niet-gecontroleerde studies worden succesvolle behandelingen met cyclofosfamide en methotrexaat genoemd. Opgemerkt moet worden dat twee Cochranereviews de werkzaamheid van zowel plasmaferese als intraveneus immunoglobuline bij MG nog niet voldoende bewezen achten (7,8). Recent is een grote internationale studie in 22 centra gestart die prednison-placebo met prednison-mycophenolaat mofetil vergelijkt. In Nederland nemen Maastricht, Rotterdam en Leiden deel aan deze studie.

Mycophenolaat

Bij niertransplantaties is veel ervaring opgedaan met de behandeling middels mycophenolaat. Het werkingsmechanisme lijkt op dat van azathioprine, maar mycophenolaat zou krachtiger werken, terwijl het bijwerkingsprofiel gunstig is. De belangrijkste bijwerkingen zijn gastrointestinale klachten. In enkele kleine open studies worden diverse succesvolle behandelingen beschreven van MG-patiënten die resistent waren tegen diverse immuunsuppressieve middelen (9).

Thymectomie

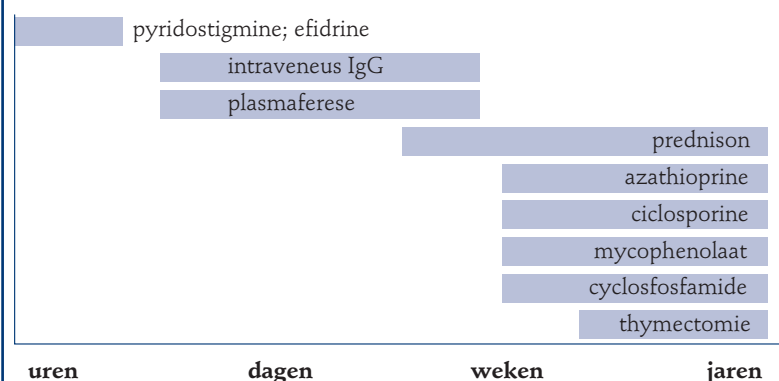
Een therapie, uniek voor acetylcholinereceptor-antilichaampositieve MG, is de thymectomie. De thymus is bij deze vorm van MG vaak hyperplastisch of bevat soms een thymoom. Als vuistregel geldt dat thymectomie is aangewezen bij deze gegeneraliseerde vorm van MG bij personen tussen de 5 en 50 jaar. Vanuit Oxford wordt een Amerikaans-Europese trial voorbereid die door middel van strikte randomisatie wil uitzoeken of deze ingrijpende therapie inderdaad een gunstig effect heeft. Sommige patiënten ervaren in dagen na de operatie al een verbetering, maar meestal moet wel een jaar gewacht worden voor een duidelijke verbetering van de MG optreedt. Dit maakt duidelijk dat thymectomie dus geen spoedbehandeling is voor patiënten met ernstige zwakte.

Referenties

1. M. Walker. Lancet 1934;june 2:1200
2. Palace J, et al. Neurology. 1998;50:1778
3. Tindall R, et al. N Engl J Med. 1987;316:719
4. Tindall R, et al. Ann N Y Acad Sci. 1993;681:539
5. Gajdos P, et al Ann Neurol. 1997;41:789
6. Lindberg C, et al. Acta Neurol Scand. 1998;97:370
7. Gajdos P, et al. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4.
8. Gajdos P, et al. Plasma exchange for myasthenia gravis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4.
9. Meriggioli M, et al. Neurology. 2003;61:1438

Figuur. Therapeutische interventies bij myasthenia gravis

De balken geven bij benadering het begin en eind van de werkingsduur aan.



Actuele zaken

Vijf oraties in 2004

Maar liefst vijf leden van de ISNO-achterban hielden het afgelopen jaar een inaugurele rede ter aanvaarding van het hoogleraarsambt. Een van de kerndoelstellingen van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) is het bevorderen van nieuwe leerstoelen. Het bestuur is dan ook zeer verheugd over de aanwinst van deze vijf krachtige motoren voor het neuromusculaire onderzoek.

11

Utrecht

Een leerstoel revalidatie is een langgekoesterde wens van het ISNO. In 2004 kreeg het neuromusculaire veld er twee. Prof. dr. Eline Lindeman werd benoemd tot hoogleraar Revalidatiegeneeskunde aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht. Op 20 januari 2004 sprak zij haar oratie 'Revalidatie en leren' uit. Lindeman is gespecialiseerd in onderzoek naar HMSN en myotone dystrofie. Lindeman is een van de trekkers van het neuromusculaire revalidatieonderzoek in Nederland. Zij was voorzitter van de uit ISNO voortgekomen werkgroep Revalidatieonderzoek neuromusculaire ziekten. Thans is zij medeorganisator van de ISNO-retraite revalidatieonderzoek, die in het voorjaar van 2005 zal plaatsvinden.



Amsterdam

De tweede leerstoel revalidatie is voor prof. dr. Frans Nollet, benoemd tot hoogleraar Revalidatiegeneeskunde aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam. Hij hield zijn oratie, getiteld 'Perfomics', op 23 juni 2004. Nollet doet onderzoek naar het postpoliosyndroom en heeft zitting in het bestuur van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek. Hij bekleedt daar de bestuurszetel revalidatie. Ook Nollet heeft zich de afgelopen jaren actief ingezet om het neuromusculaire revalidatieonderzoek te bevorderen. Een recent succes van revalidatieartsen, ISNO, Prinses Beatrix Fonds en Vereniging Spierziekten Nederland is de realisatie van een plaats voor neuromusculaire ziekten binnen het landelijk onderzoeksprogramma van ZonMw en de Landelijke Commissie Revalidatieonderzoek. Het Prinses Beatrix Fonds en een aantal andere fondsen hebben zich bereid verklaard (gedeeltelijke) financiering te verschaffen.



Foto: Noor van Mierlo

Rotterdam

In Rotterdam is, mede dankzij bemiddeling van het ISNO, een klinische leerstoel neuromusculaire ziekten gekomen. Prof. dr. Pieter van Doorn werd vanwege het Prinses Beatrix Fonds benoemd tot bijzonder hoogleraar aan de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Zijn leeropdracht is 'Neuromusculaire ziekten, in het bijzonder immuun-gemedieerde aandoeningen'. Op 28 mei 2004 heeft hij zijn ambt in het openbaar aanvaard met het uitspreken van de rede 'Ruime wind voor neuromusculaire ziekten'. Daarin besteedde hij onder meer aandacht aan het Rotterdamse Guillain-Barréonderzoek, maar ook aan de rol van ISNO, het Prinses Beatrix Fonds en de Vereniging Spierziekten Nederland. Van Doorn is bestuurslid van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek.



Nijmegen

Ook de klinische leerstoel van prof. dr. Baziël van Engelen is ingesteld door het Prinses Beatrix Fonds, mede dankzij ISNO-bemiddeling. Van Engelen is benoemd tot bijzonder hoogleraar neuromusculaire aandoeningen, in het bijzonder myopathieën, aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, ondergebracht bij de Faculteit der Medische Wetenschappen in het Universitair Medisch Centrum St Radboud. Op vrijdag 12 november 2004 heeft Van Engelen zijn ambt in het openbaar aanvaard met het uitspreken van de oratie 'Neuromusculaire ziekten in perspectief, dialoog in onderzoek'. Van Engelen studeerde geneeskunde en filosofie aan de KU Nijmegen en de Universiteit van Amsterdam en specialiseerde zich op het gebied van de neurologie, eerst in Berlijn, later in Nijmegen. Na een fellowship in de Mayo Clinic, Rochester USA, is hij sinds 1994 verbonden aan de afdeling Neurologie van het UMC St Radboud. Vanaf 2000 is hij universitair hoofddocent neuromusculaire ziekten. Met ingang van 1 januari 2004 is Van Engelen wetenschapsmoderator van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek.



Foto: Noor van Mierlo

Groningen



Prof. dr. Jan Kuks is benoemd tot hoogleraar Onderwijs in de Medische Wetenschappen, in het bijzonder het onderwijs in de neurologie aan de disciplinegroep Neurologie van de Rijksuniversiteit Groningen. Hij hield, in de toga van zijn voorganger, leermeester en vriend prof. dr. H.J.G.H. Oosterhuis, zijn inaugurele rede op 23 oktober 2004. Kuks doet, in nauwe samenwerking met dr. J.J.G.M. Verschuuren uit Leiden en dr. M.H. de Baets uit Maastricht, onderzoek naar immuungemedieerde neuromusculaire ziekten, in het bijzonder van de neuromusculaire overgang. In 1993 promoveerde Kuks op de functie van de thymus bij myasthenia gravis.

Onderzoek: Proefschriften en voordrachten

Bijdragen 78^e en 79^e vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub

12

De Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub is opgericht door neuromusculair geïnteresseerden om gezamenlijk moeilijke diagnostische casus te bestuderen. Geleidelijk aan is de studieclub een forum geworden waar wetenschappelijk neuromusculair werk wordt gepresenteerd. Daarnaast blijft er ruimte om een interessante ziektegeschiedenis te presenteren. Er zijn twee vergaderingen per jaar. De studieclub telt 113 leden en staat onder leiding van voorzitter prof. dr. Peter van den Bergh (Leuven) en secretaris dr. Jessica Hoogendijk (Utrecht). Alleen Nederlandstalige abstracts worden gepubliceerd in het NMZ-bulletin. Voor de Engelstalige abstracts verwijzen wij u naar onze website.

Bijdragen 78^e vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub, 31 maart 2004

Differential expression of chemokines and their receptors in idiopathic inflammatory myopathy
B. De Paepe et al., Gent
Zie www.isno.nl

Does a carpal tunnel syndrome predict an underlying disease?
M.C. de Rijk et al., Rotterdam
Zie www.isno.nl

Bijdragen 79^e vergadering Belgisch-Nederlandse Neuromusculaire Studieclub, 13 oktober 2004

A randomised controlled trial of intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy
E.A.C. Beenakker et al, Groningen
Zie www.isno.nl

De behandeling van de ziekte van Duchenne met corticosteroiden.

I.J.M. de Groot et al, Huizen

Achtergrond. Voor Duchenne spierdystrofie is tot op heden geen curatieve therapie beschikbaar. Kortlopende trials in de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw toonden een positief effect van prednisontherapie op spierkracht. Omdat er onvoldoende duidelijkheid was over de effecten op lange termijn en er angst was voor de vele bijwerkingen, werd in 1996 in Nederland een negatief advies voor behandeling met corticosteroiden afgegeven.

Doel. Op initiatief van de Vereniging Spierziekten Nederland is door een werkgroep een hernieuwde evaluatie van de beschikbare literatuur gedaan om wetenschappelijk getoetste informatie beschik-

baar te stellen aan Nederlandse medisch specialisten en patiënten (c.q. ouders). Daarnaast was het doel een Nederlands behandeladvies voor corticosteroïdegebruik te formuleren.

Methode. Er werd gewerkt volgens de methodiek van het CBO voor het ontwikkelen van evidence based richtlijnen. Er werd gekeken naar het effect van prednison en deflazacort op spierkracht, functionaliteit, loopfase, hartfunctie, scoliose, longfunctie en kwaliteit van leven. Daarbij werd geëvalueerd of er verbetering was, welke dosering het beste is, of prednison beter is dan deflazacort, en wat het effect op de lange termijn is. Voor de bijwerkingen werd gekeken naar Cushing gelaat, gewichtstoename, gedrag- en stemmingstoornissen, gestoorde lengtegroei, osteoporose en overige bijwerkingen. Daarbij werd bekeken in hoeverre er bewijs voor de aanwezigheid en de ernst van de bijwerking is, of de dosis invloed op de bijwerking heeft, of er verschil is tussen prednison en deflazacort, en of de duur van de behandeling invloed heeft. Het in 2004 verschenen Cochrane review werd als ondersteuning en controle van de eigen conclusies gebruikt.

Resultaten. Het is aangetoond dat 3 en 6 maanden behandeling met corticosteroiden de spierkracht, de uitkomst op functionele testen, en de respiratoire functie verbeteren. Daarbij is aangetoond dat een dosering van 0,75 mg/kg/dag een groter effect heeft op spierkracht en functionele score dan 0,3 mg/kg/dag, en een vergelijkbaar effect als 1,5 mg/kg/dg. De klinische ervaring met intermitterende schema's is wijdverspreid, maar nog onvoldoende gedocumenteerd in de literatuur. Het is aannemelijk dat de ambulante fase door corticosteroiden verlengd wordt. Op de lange termijn zijn er aanwijzingen voor een positief effect van deflazacort op de respiratoire functie. Er zijn aanwijzingen dat deflazacort 0,9 mg/kg/dg een gunstig effect heeft op de hartfunctie, en dat het de progressie van scoliosevorming vertraagt. Voor de bijwerkingen is aangetoond dat een Cushing gelaat na 1 jaar bij ongeveer de helft van de patiënten optreedt, het is aangetoond dat het zelden een reden is tot stoppen van de medicatie. Tevens is aangetoond dat een groeivertraging kan optreden bij corticosteroiden, en dat een significante gewichtstoename optreedt bij prednison, niet bij deflazacort. Er zijn aanwijzingen dat prednison de botdichtheid negatief beïnvloedt. Het is aannemelijk dat cataract kan optreden bij langere-termijnbehandeling en dat dit meestal asymptomatisch is.

Conclusie. Op grond van bovengenoemde overwegingen wordt behandeling met corticosteroiden bij DMD geadviseerd vanaf het moment dat er sympto-

matische klachten zijn. Gezien de beschikbaarheid en kosten geniet prednison de voorkeur, deflazacort is een goed alternatief. Er wordt geadviseerd patiënten te behandelen met een dosering van 0,75 mg/kg/dag. Geadviseerd wordt de bijwerkingen regelmatig te controleren volgens een gestandaardiseerd protocol. De werkgroep geeft nadrukkelijk het advies mee te werken aan de internationale onderzoekstrial waarin de werkzaamheid en de bijwerkingen van de verschillende doseringen met elkaar vergeleken worden.

Op weg naar enzymtherapie voor de ziekte van Pompe: het natuurlijk beloop in kaart gebracht

M.L.C. Hagemans et al, Rotterdam

De ziekte van Pompe (glycogenose type II) is een erfelijke lysosomale stapelingsziekte met een incidentie van 1:40.000 geboorten. Deficiëntie van lysosomaal alfa-glucosidase zorgt voor stapeling van glycogeen in vrijwel alle weefsels. Patiënten met de klassieke infantiele vorm van deze ziekte hebben ernstige cardiorespiratoire en motorische problemen en overlijden normaal gesproken binnen het eerste levensjaar. De mildere 'late-onset' (juvenile en adulte) vorm presenteert zich meestal als een proximale myopathie met een grote spreiding in leeftijd en ernst. Tot voor kort bestond er geen effectieve behandeling voor de ziekte van Pompe. In 1999 werd in het Erasmus MC de eerste trial met recombinant humaan alfa-glucosidase als enzymtherapie voor de ziekte van Pompe uitgevoerd. Intussen is gebleken dat deze therapie veilig toe te passen en effectief is. De verwachting is dan ook dat enzymtherapie binnen enkele jaren beschikbaar zal komen voor een grotere patiëntengroep.

Ook na registratie zal de effectiviteit verder geëvalueerd moeten worden. Gegevens over het natuurlijk beloop bij onbehandelde patiënten zijn hierbij erg belangrijk. In samenwerking met de International Pompe Association (IPA) zijn de afgelopen twee jaar gegevens verzameld van 260 Pompepatiënten uit twaalf verschillende landen. Deze patiënten hebben een vragenlijst ingevuld over hun ziektegeschiedenis en huidige klachten. De resultaten in de Nederlandse groep illustreren de grote spreiding in leeftijd (gemiddeld 49 ± 16 jaar), diagnoseleeftijd (35 ± 14 jaar) en leeftijd bij optreden van eerste klachten (28 ± 14 jaar). 48% van de deelnemers gebruikte een rolstoel en 37% gebruikte ademhalingsondersteuning. Bijna 60% van de volwassen deelnemers gaf aan als kind al milde spierklachten te hebben gehad. De progressie en volgorde waarin ademhalings- en skeletspieren aangetast raakten, verschilde erg tussen patiënten. Voor tweederde van de deel-

nemers was vermoeidheid een belangrijke klacht; pijnklachten speelden een grote rol voor bijna de helft. De resultaten in de internationale groep worden op dit moment verder uitgewerkt.

Naast deze vragenlijst hebben de patiënten een aantal gevalideerde meetschalen op het gebied van beperkingen, handicap en kwaliteit van leven ingevuld. Gekeken is hoe deze schalen de patiëntengroep beschrijven en of zij geschikt zijn om eventuele veranderingen te meten. Een van deze schalen was de SF-36 health survey. Het bleek dat patiënten met de ziekte van Pompe relatief laag scoren op de fysieke aspecten van kwaliteit van le-

ven, maar op het mentale vlak vrijwel niet afwijken van een doorsnede van de Nederlandse bevolking. Het is echter de vraag of deze schaal geschikt is om patiënten in de tijd te vervolgen. Naast de SF-36 zullen voorlopige resultaten van de Rotterdam 9-items handicap scale en de Fatigue Severity Scale worden besproken.

In aansluiting op dit onderzoek starten wij binnenkort met een observatieve studie, waarbij we patiënten met tussenpozen van telkens zes maanden gedurende drie jaar zullen volgen. Dit zal gebeuren door middel van neurologisch onderzoek, gecombineerd met longfunctietests, spierkrachtmetin-

gen, audiogram en hartecho. Op deze manier wordt meer inzicht verkregen in de heterogene patiëntenpopulatie en het natuurlijk beloop van de ziekte, een laatste kans voordat het medicijn op de markt zal komen. De gestandaardiseerde metingen die bij onbehandelde patiënten gedaan worden, kunnen worden vergeleken met resultaten na aanvang van therapie. Daarnaast willen we komen tot een advies over ondersteunende behandelingen in afwachting van, of in aanvulling op, enzymtherapie. Kortom, op weg naar enzymtherapie voor de ziekte van Pompe - en goed voorbereid als het zover is.

E-mail: m.hagemans@erasmusmc.nl

Samenvattingen van recent verschenen proefschriften

J.H. Veldink: *Factors determining risk and outcome in Amyotrophic Lateral Sclerosis*

Utrecht, 25 mei 2004

Promotores: J.H.J. Wokke, P.R. Bär, L.H. van den Berg

Dit proefschrift behandelt genen en omgevingsfactoren die het ontstaan en beloop van amyotrofe laterale sclerose (ALS) beïnvloeden. Hoofdstuk 2 tot en met 4 bevatten de resultaten van twee grote genetische associatiestudies en een meta-analyse naar het effect van het SMN1- en SMN2-gen op het ontstaan en beloop van ALS/MND. Er wordt aannemelijk gemaakt dat het SMN1- en SMN2-gen – of genen die daar in de buurt liggen – het ontstaan en beloop van ALS en PSMA (progressieve spinale spieratrofie) aanmerkelijk beïnvloeden. Het door middel van medicijnen trachten te verhogen van het expressieniveau van het SMN-eiwit, is dan ook een interessante benadering voor toekomstig onderzoek. Hoofdstuk 5 laat zien dat vrouwelijke muizen met ALS later ziek worden dan mannelijke, en dat fysieke inspanning alleen bij vrouwelijke muizen leidt tot een sterke vertraging van de aanvang van de ziekte en een vertraging van het ziektebeloop. De resultaten suggereren verder dat vrouwelijke geslachtshormonen een interessante behandeling van ALS zouden kunnen zijn. Hoofdstuk 6 bevat de resultaten van een patiëntcontrole-onderzoek en een overzicht van alle wetenschappelijke literatuur betreffende het mogelijke verband tussen fysieke inspanning en het ontstaan en het beloop van ALS. Fysieke inspanning blijkt geen risicofactor te zijn, maar geassocieerd te zijn met een vroeger debuut van de symptomen bij ALS. Hoofdstuk 7 toont aan dat een hogere inname van meervoudig onverzadigde vetzuren en vitamine E via de voeding, vóór het debuut van de ziekte leidt tot een zestig procent lager risico op ALS. De biologische effecten van omega-3- en omega-6-vetzuren, en van vitamine E kunnen daarom het inzicht in de pathogenese van ALS verhogen. Hoofdstuk 8 bevat de resultaten van

een placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek, met een continue sequentiële methode, naar het effect van creatinemonohydraat op het beloop van ALS. Creatine had eerder in het muismodel van ALS het dubbele effect van rilutek. De resultaten laten geen effect zien op het beloop van de ziekte, en ook niet op de overleving. De Hoofdstukken 9 tot en met 11 laten zien dat twintig procent van de patiënten met ALS gestorven is na euthanasie of hulp bij zelfdoding (zie voor definities Hoofdstuk 9). Deze patiënten hadden een zeer vergevorderd stadium van de ziekte, en er waren geen verschillen met betrekking tot symptomen in de terminale fase in vergelijking tot de situatie bij de rest van de patiënten. Desondanks is meer onderzoek nodig om uit te zoeken in hoeverre een gebrek aan (palliatieve) zorg bij ALS-patiënten mede bepalend is bij medische beslissingen rond het levenseinde en dan met name bij euthanasie en hulp bij zelfdoding. In Hoofdstuk 12, de algemene discussie, wordt ingegaan op de complexiteit van de pathogenese van ALS en de klinische verschillen tussen patiënten. Deze combinatie vraagt om meer onderzoek met hypothesen die als open vragen worden geformuleerd zoals op het gebied van “genomics”, “transcriptomics”, “proteomics” en “interactomics”. Het verband tussen data van deze orde en klinische verschijnselen wordt “phenomics” genoemd. Hierbij is de klinicus onmisbaar, aangezien hierbij systematisch gedetailleerde en betekenisvolle klinische gegevens vastgelegd dienen te worden. Door klinische verschillen in het beloop van ALS te koppelen aan “omics”-data wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan het inzicht in de determinanten van de ziekte, en daarmee aan toekomstige behandelingsstrategieën.

R.W.M. Bullens: *Pathofysiologische effecten van anti-ganglioside antilichamen op de neuromusculaire synaps.*

Leiden, 19 oktober 2004

Promotores: A.R. Wintzen, F.G.A. van der Meché

Anti-ganglioside antistoffen komen voor bij een aanzienlijk deel van de patiënten met het Guillain-Barrésyndroom en zijn mogelijke veroorzakers van spierzwakte en gevoelsstoornissen. Neuronale membranen bevatten relatief veel gangliosiden en vormen daardoor een doelwit voor anti-ganglioside antistoffen. Dit proefschrift beschrijft schadelijke effecten van anti-ganglioside antistoffen op motorische zenuweinden in de neuromusculaire synaps (NMS) in een muismodel. Spierzenuwpreparaten werden blootgesteld aan anti-GQ1b ganglioside antistoffen, die voorkomen bij meer dan negentig procent van de patiënten met de Miller-Fishervariant van het Guillain-Barrésyndroom. Met elektrofysiologische en histologische technieken werd aangetoond dat de NMS defect raakt door binding van anti-GQ1b antilichamen aan GQ1b in het presynaptische membraan en de daaropvolgende schade door complementactivering. Hierdoor raakt de afgifte van de neurotransmitter acetylcholine geblokkeerd en volgt verlamming. Mogelijk dragen soortgelijke effecten in de NMS van patiënten bij aan spierzwakte. Een belangrijke behandelwijze bij het Guillain-Barré syndroom is intraveneuze toediening van humaan immunoglobuline (IVIg). Het werkingsmechanisme is nog onvoldoende bekend. Onderzocht werd of IVIg de schadelijke effecten van anti-GQ1b antistoffen op de NMS van de muis kon remmen. Dat bleek inderdaad het geval: er trad minder schade en verlamming op. IVIg bleek de binding van antistoffen aan GQ1b te verhinderen en reeds gebonden antistof te verdringen. Deze bevindingen geven experimentele achtergrond aan de klinische waarneming dat IVIg effectief is bij het Guillain-Barrésyndroom.

Boek- en websitebesprekingen

Duchenne muscular dystrophy, third edition.

A. Emery, F. Muntoni

14

Boekbespreking door A. Verrips, neuroloog – kinderneuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen / Sylvia Toth Centrum WKZ Utrecht

Alles wat u altijd al over de ziekte van Duchenne wilde weten maar niet durfde te vragen komt in dit boek aan de orde. Emery en Muntoni zijn er in geslaagd een prettig leesbare, alles omvattende M. Duchenne monografie te schrijven.

Begin en einde van dit boek zijn opmerkelijk. In vogelvlucht wordt de geschiedenis van de aandoening beschreven, vanaf het oude Egypte tot en met de belangrijkste onderzoekers uit de recente tijd. Aan het einde wordt de necrologie van Duchenne (Lancet 1875) weergegeven. In drie hoofdstukken komen kliniek, aanvullend onderzoek en de differentiële diagnostiek uitgebreid aan de orde. Tot in de kleinste details worden deze onderwerpen behandeld waarbij zelfs de vijf bladzijden over het creatine kinase prettig leesbaar blijven. Het boek is overzichtelijk ingedeeld. Niet alleen via de index, maar ook per hoofdstuk kan eenvoudig naar specifieke informatie worden gezocht. Ieder hoofdstuk wordt afgesloten met een paragraaf "samenvatting en conclusies". Het is goed mo-

gelijk een afzonderlijk hoofdstuk te lezen zonder de voorkennis van eerdere hoofdstukken. Getallen en schema's worden vermeden in de basistekst en gepresenteerd in tabellen en figuren.

In hoofdstuk zes wordt de betrokkenheid van andere organen dan de skeletspier beschreven: glad spierweefsel, hart, brein, skelet, retina en bloedvaten. De biochemie van de dystrofinedeficiënte skeletspier wordt beschreven in hoofdstuk zeven. Met name de enzymen betrokken in de glycolyse zijn verlaagd in activiteit. Het mechanisme van de progressieve necrose is onbekend. Drie belangrijke diermodellen worden kort besproken: de (mdx) muis, de kat en tot slot de hond. Bij de hond lijkt het ziekteproces het meest op de humane situatie.

De auteurs geven veel praktische informatie, bijvoorbeeld over het tijdstip en vervolginterval van een echocardiogram, veel gebruikte spierfunctieschalen, en adressen van "muscular dystrophy associations" in diverse landen. Relatief moeilijk zijn de hoofdstukken over de genetica en

de moleculaire pathologie. Het technische deel wordt meer begrijpelijk gemaakt, doordat enkele basisbegrippen beknopt worden uitgelegd. In het hoofdstuk over preventie zien de auteurs voordelen van neonatale screening (serum creatine kinase), met als belangrijkste argument het voorkomen van een volgend kind met de ziekte van Duchenne in een gezin. Het hoofdstuk over therapie is up-to-date met onder meer een overzicht van de belangrijkste glucocorticoid-entrials. Onlangs is er een Cochrane review en, op initiatief van de Vereniging Spierziekten Nederland, een Nederlandse richtlijn over het gebruik van glucocorticoiden verschenen (zie elders in dit bulletin).

Het is een plezierig leesbaar boek; onmisbaar voor iedereen die met deze patiënten en hun ouders te maken heeft.

Duchenne muscular dystrophy, third edition
A. Emery, F. Muntoni
Oxford University Press Inc., New York, 2003
Prijs € 131,17
ISBN 0-19-851531-6

Polyneuropathie, begeleiding en behandeling. N.C. Notermans, E. Lindeman, M. de Visser en J.H.J. Wokke

Boekbespreking door P.A. van Doorn, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam

In dit bijna honderd pagina's tellende boekje uit de serie 'Elsevier Gezondheidszorg' wordt in zeven hoofdstukken achtereenvolgens het ziektebeeld polyneuropathie, de diagnostiek, erfelijkheid, diabetische polyneuropathie, immuungemedieerde polyneuropathie, overige polyneuropathieën en de begeleiding van de patiënten besproken. Daarop volgen appendices betreffende het nieuwe CBO-flowchart 'diagnostiek van polyneuropathie', symptomen en oorzaken van dunnevezelneuropathie en enige informatie over patiëntenverenigingen.

Polyneuropathieën zijn de meest voorkomende oorzaak van neuromusculaire ziekten. Het is belangrijk dat daar goede en vooral ook praktische informatie over ter beschikking is. Tijdens de diverse fasen van de ziekte zijn er veelal meerdere specialismen bij betrokken. Het is dus een hele kunst om deze informatie kort, bondig en relevant weer te geven. De auteurs

zijn daar behoorlijk goed in geslaagd. Vaak moesten zij wel een compromis zoeken tussen enerzijds de grote hoeveelheid oorzaken van polyneuropathie, de bekende informatie over het specifieke ziektebeeld versus de diverse doelgroepen en de beperkt beschikbare ruimte. Het lijkt wat onlogisch dat niet eerst de meest voorkomende oorzaak van polyneuropathie (diabetes) aan de orde komt om vervolgens op andere oorzaken (waaronder de medicatiegeïnduceerde polyneuropathie) over te gaan. In het hoofdstuk over de diabetische neuropathie bespreken de auteurs op een duidelijke wijze enkele veelvuldig voorkomende complicaties. Waarom het ziektebeeld van de hereditaire neuropathieën zo gedetailleerd wordt besproken, terwijl dit voor huisartsen veelal van minder belang is dan voor neurologen of revalidatieartsen, is niet geheel duidelijk. Naast de nuttige algemene inleiding over het ziektebeeld, de diagnostiek, de diabetische polyneuropathie en het hoofdstuk

over de begeleiding zal voor veel artsen het appendix over de nieuwe CBO-richtlijn 'polyneuropathie' voor de dagelijkse praktijk het meest informatieve gedeelte zijn. De inhoud van het boekje richt zich met name op huisartsen, revalidatieartsen en op patiënten met klachten en verschijnselen van een polyneuropathie. Neurologen zullen de beschikking hebben over standaardwerken waarin de diverse polyneuropathieën veel uitgebreider worden besproken. Desondanks is ook voor hen een kort en bondig overzicht, waarin naast het flowchart 'polyneuropathie' tevens aandacht is voor de begeleiding van patiënten met deze toch veel voorkomende aandoening, best handig en nuttig.

Polyneuropathie
N.C. Notermans, E. Lindeman, M. de Visser,
J.H.J. Wokke (red.)
Elsevier Gezondheidszorg, 1^e druk, 2004
€ 17,00
ISBN 90 352 2667 4

Goedgekeurd wetenschappelijk onderzoek neuromusculaire ziekten Prinses Beatrix Fonds

Door de Medische Advies Raad en het bestuur van het Prinses Beatrix Fonds goedgekeurde aanvragen 2004

Universiteit van Amsterdam

A.W.M. Zomer

Adult Refsum disease and the search for pathological mechanisms, induced by phytanic acid, using a newly generated ARD mouse model

AZM Maastricht en UMC St. Radboud

C.G. Faber en B.G.M. van Engelen

A nation-wide study of genotype-phenotype associations in skeletal muscle channelopathies

Academisch Medisch Centrum

A. Beelen en F. Nollet

Determinants of manual dexterity in people with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy (Type Ia)

Universitair Medisch Centrum Utrecht

L.H. van den Berg en F.L. van Muiswinkel

Survival motor neuron gen expressie als nieuw aangrijpingspunt voor geneesmiddelen bij ALS



Leids Universitair Medisch Centrum en Erasmus Medisch Centrum

J.J. Plomp, J.J.G.M. Verschuuren en B.C. Jacobs

Pathofysiologische effecten van anti-ganglioside antilichamen op de motorische zenuweindiging

Leids Universitair Medisch Centrum A.A.F. de Vries en M.A.F.V. Goncalves

Onderzoek naar het vermogen van een nieuw genoverdrachtssysteem coderend voor het complete dystrofine eiwit om spier(stam)cellen van patiënten met de ziekte van Duchenne permanent genetisch te corrigeren

Leids Universitair Medisch Centrum

J.T. den Dunnen en P.A.C. 't Hoen

Verbeterde diagnose van spierdystrofieën door gelijktijdige analyse van een groot aantal bloedeiwitten

Samenvatting in lektiaal op PBF-site

Patiënten vergaren in toenemende mate zelf informatie over hun eigen ziektebeeld. Het biedt een handvat om met hun ziekte om te gaan. Hieraan komen de patiëntenverenigingen tegemoet door tezamen met artsen folders met informatie in lektiaal over ziekten beschikbaar te stellen. Ook internet wordt steeds vaker door patiënten geraadpleegd. Juist bij chronische aandoeningen die niet te genezen zijn, is hun belangstelling voor wetenschappelijke ontwikkelingen groot. Om op die behoefte in te spelen publiceert het Prinses Beatrix Fonds (PBF) samenvattingen in lektiaal van gefinancierde onderzoeken op zijn website (www.beatrix.nl).

15

Symposium Nieuwe klinische en therapeutische inzichten binnen de neuromusculaire aandoeningen

Leiden, vrijdag 14 januari 2005

Het veld van de neuromusculaire aandoeningen blijft boeien door de grote variëteit, het toenemend inzicht in de pathogenese en het groeiend aantal therapeutische mogelijkheden. Dit jaar heeft de commissie ervoor gekozen de klinische kant van de spierziekten te benadrukken. Aan de hand van de net voltooide richtlijn voor de corticosteroidbehandeling van patiënten met de ziekte van Duchenne wordt de therapie van deze aandoening besproken. Corticosteroiden worden echter bij veel meer neuromusculaire aandoeningen ingezet. Daarom zullen een er-

varen neuroloog uit dit veld en een terzake deskundige internist u bijpraten over een belangrijke bijwerking, namelijk de osteoporose profylaxe. Voorts worden de nieuwste inzichten ten aanzien van de plexuslesies besproken. Zowel het obstetrisch plexusletsel, met interessante lessen voor en door de klinisch neurofysioloog, als ook het niet-traumatische letsel op de volwassen leeftijd komen aan bod. We verwachten dat dit interessante contrast leidt tot een levendige discussie. De echografie van zenuwen en spieren is in opkomst en diverse deskundigen zullen u bijpraten over het nut en de beperkingen van deze technieken voor de dagelijkse praktijk. Vast onderdeel van de cursus is natuurlijk de uitreiking van de Prinses Beatrix Fonds-jaarprijs neuromusculaire ziekten; altijd goed voor een boeiende lezing door de prijswinnaar. Zoals inmiddels traditie is, wordt de dag afgesloten met een quiz met als onderwerp de spotdiagnose. Zo kunt u aan het eind van een hopelijk leerzame dag op ontspannen wijze nog even uw parate kennis van

de neuromusculaire aandoeningen testen. Bij alle voordrachten wordt weer gebruik gemaakt van stemkastjes, zodat u zeer (inter-)actief kunt deelnemen en uw eigen mening kunt toetsen aan die van uw collega's.

Doelgroepen

De cursus is primair bestemd voor (kinder)neurologen en daarnaast voor klinisch neurofysiologen, revalidatieartsen, genetici en kinderartsen met als interessegebied neuromusculaire ziekten en voor hen die daartoe in opleiding zijn.

Cursuscommissie

De cursuscommissie bestaat uit: mw. dr. C. Faber, mw. dr. N.C. Notermans, dr. I.N. van Schaik, dr. A. Verrips en dr. J.J.G.M. Verschuuren

Meer informatie

Bureau van de Boerhaave Commissie
Mw. P.T.C. Metz, cursusmanager
tel. 071 - 527 52 90
fax 071 - 527 52 62
e-mail P.T.C.Metz@LUMC.nl



Behandeling

Lopende en bijna gestarte trials in Nederlandse neuromusculaire centra

<i>ziekte</i>	<i>middel</i>	<i>academisch centrum</i>	<i>contactpersoon</i>	<i>opmerkingen</i>
ALS	vroege vs late PEG-sonde	Amsterdam (AMC) Nijmegen Utrecht	Drs. M.M. van der Graaff Drs. J. Schelhaas Dr. L.H. van den Berg	start april 2004
CIDP	dexamethason vs prednison	Amsterdam (AMC)	Dr. I.N. van Schaik	
diabetische polyneuropathie	vascular endothelial growth factor	Groningen	Dr. J.H. van der Hoeven	
GBS	ivlg + methylprednisolon + CellCept (open label)	Rotterdam	Prof. dr. P.A. van Doorn Drs. M.P.J. Garsen	
MGUS	Cyclofosfamide + prednison vs. placebo	Utrecht	Dr. N.C. Notermans Drs. M. Eurelings	
MMN	IVIg + CellCept vs IVIg + placebo	Utrecht	Dr. R.M. van den Berg Drs. S. Piepers Dr. L.H. van den Berg	
Myasthenia gravis	Prednison-placebo vs. prednison-mycophenolaat	Leiden Maastricht Rotterdam	Drs. C. Straathof Dr. J.J.G.M. Verschuuren Dr. M.H. de Baets Prof. dr. P.A. van Doorn	start binnekort
Neuralgische amyotrofie	Prednison vs. placebo	Nijmegen Rotterdam	Drs. R. Portier Drs. N. van Alfen Drs. C. Geleijns Dr. B. Jacobs Prof. dr. P.A. van Doorn Prof. dr. B.G.M. van Engelen	start oktober 2004
PM/DM	dexamethason stootkuren vs prednison	Utrecht Amsterdam (AMC)	Drs. J. van de Vlekkert Dr. J.E. Hoogendijk Prof. dr. M. de Visser	
PM/DM	Infliximab	Nijmegen	Dr. F.H.J. van den Hoogen Prof. dr. B.G.M. van Engelen	
Afgeronde trials / inclusie gestopt				
ALS	ONO	Utrecht Amsterdam (AMC)	Dr. L.H. van den Berg Prof. dr. J.M.B.V. de Jong	inclusie gestopt
ALS	TCH 346	Utrecht Amsterdam (AMC)	Dr. L.H. van den Berg Prof. dr. J.M.B.V. de Jong	inclusie gesloten
Myasthenia Gravis	UVA-1 koudlichttherapie vs placebo	Leiden	Drs. E.H. Niks Dr. S. Pavel Dr. J.J.G.M. Verschuuren	voltooid
Myotone dystrofie	Modafinil vs placebo	Leiden	Prof. dr. A.R. Wintzen	voltooid