

# Richtlijn: diagnostiek en behandeling van Myasthenia Gravis

Auteurs: S.C.A. Wens, E. Brusse, N.A.M.E. van der Beek, J. Drenthen, P.A. van Doorn

Datum: 15-5-2018, januari 2025 kleine wijziging

Geldigheidsduur: januari 2027

## Disclaimer

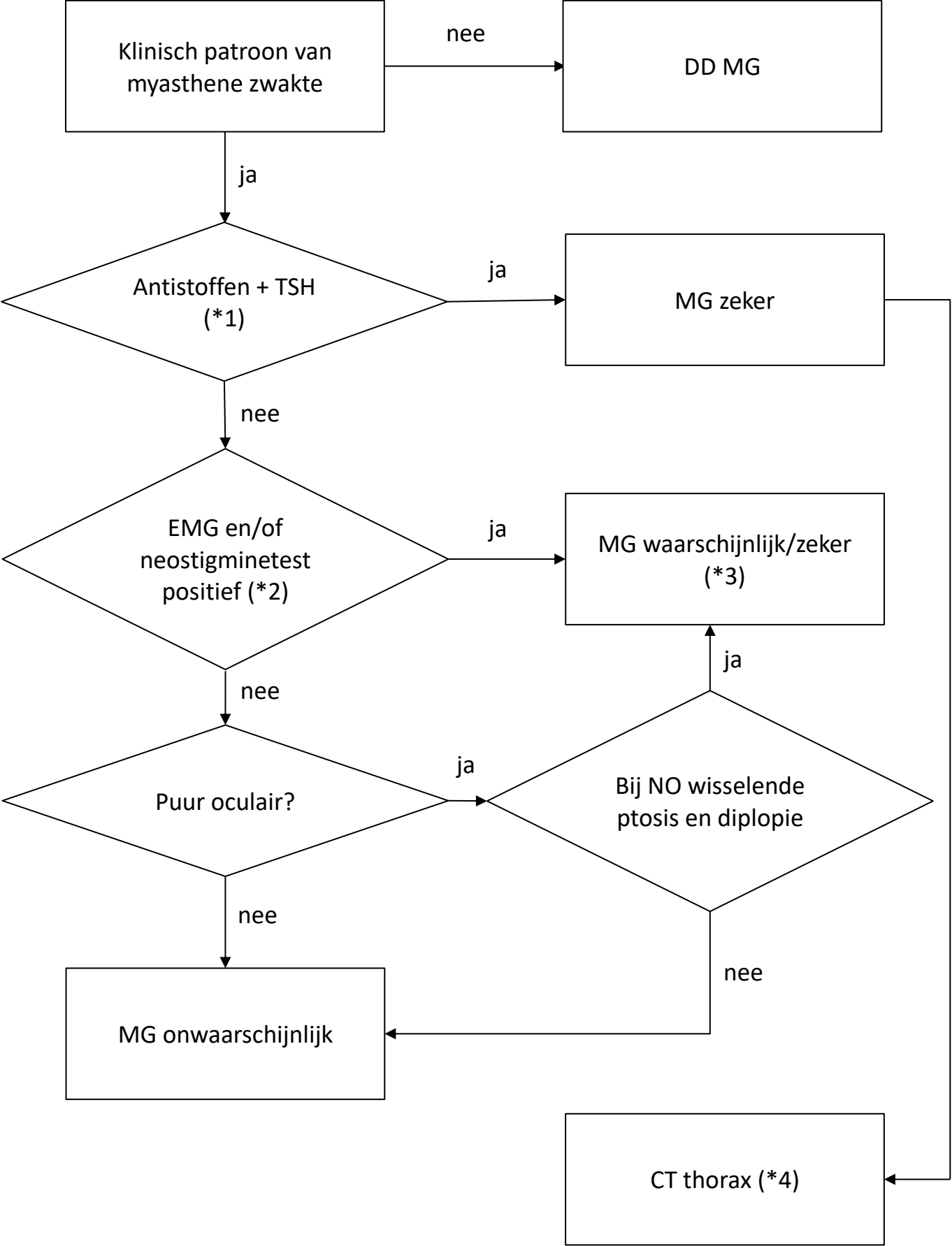
1 januari 2024

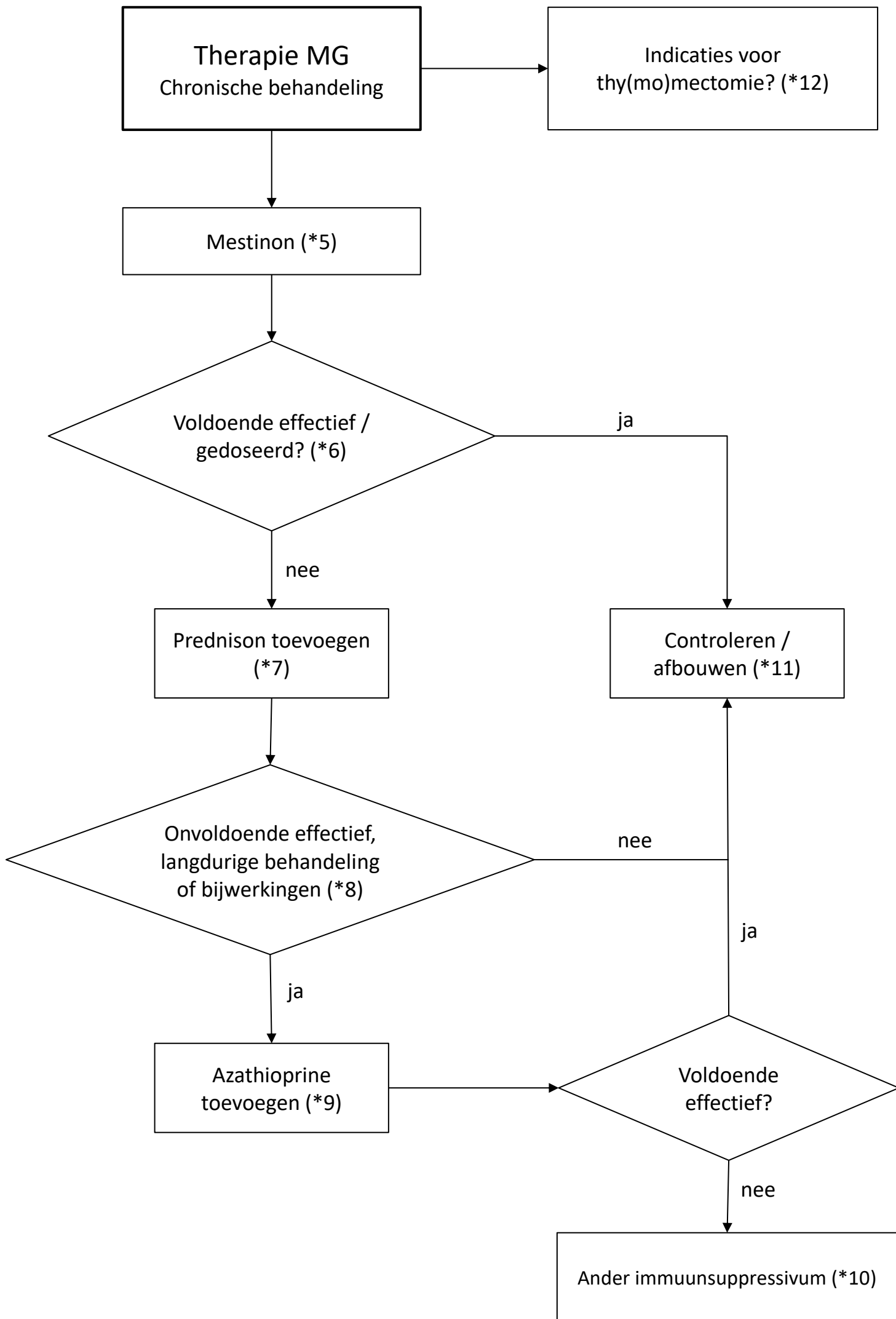
De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat de wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De Richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de Richtlijnen.

## Inhoudsopgave

Stroomschema diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis	pag 3
Stroomschema therapie myasthenia gravis	pag 4
Voetnoten stroomschema's	pag 5-6
Inleiding, kliniek en neurologisch onderzoek	pag 7
Aanvullend onderzoek	pag 8-9
Differentiaal diagnose	pag 10
Therapie	pag 11-14
Zwangerschap, narcose en operatie, griepvrij en vaccinatie	pag 15
Gecontra-indiceerde medicatie	pag 16
Standaardteksten voor EPD	pag 17

# Diagnostiek bij klinische verdenking myasthenia gravis





## Voetnoten

\*1: Bloedonderzoek bestaat uit het bepalen van antistoffen tegen AChR, MuSK en antistoffen tegen dwarsgestreept spierweefsel (gelieerd aan het voorkomen van een thymoom).

\*2: In principe heeft EMG de voorkeur. Wanneer geen contra-indicaties voor een neostigminetest en een goed te beoordelen parameter (ptosis of oogspierparese) kan in het geval van de verdenking op een oculaire vorm eerst een neostigminetest plaatsvinden.

\*3: Wanneer het EMG en/of de neostigmine test positief zijn, dan kan bij een hoge klinische verdenking en medebeoordeling door een neuromusculair staflid met zekerheid de diagnose seronegatieve MG worden gesteld.

\*4: CT thorax met vraagstelling thymoom of restweefsel. Altijd bij de aanwezigheid van AChR antistoffen, zeker in combinatie met antistoffen tegen dwarsgestreept spierweefsel. Bij seronegatieve patiënten is er een minimale kans op het vinden van een thymoom.

\*5: Start mestinon 3 dd 30 mg en hoog wanneer nodig op naar 3 dd 60 mg, eventueel naar 5 dd 60 mg en maximaal 6 dd 120 mg. Bij patiënten met antistoffen tegen MuSK zijn paradoxale reacties beschreven na het starten van mestinon. Alertheid is gewenst, zeker bij bulbaire/respiratoire betrokkenheid. Overweeg opname of direct starten met prednison, in overleg met neuromusculair staflid.

\*6: Effect binnen een aantal dagen te merken, waardoor ophogen mogelijk is na 3-4 dagen. Vragen naar end-of-dose effect. Overweeg een neostigmine test om te beoordelen of mestinon nog verhoogd kan worden. Test bij voorkeur precies tussen twee giften.

\*7: Vanaf deze stap altijd eerst overleggen met een neuromusculair staflid. Bij de oculaire vorm kan er gestart worden met 20 mg/dag, bij de gegeneraliseerde vorm met 60 mg/dag. Cave achteruitgang bij start prednison (vooral bij de bulbaire en gegeneraliseerde vorm). Toevoegen fosamax, calci chew D3, omeprazol (op indicatie) en cotrimoxazol bij langdurige behandeling met prednison (voor doseringen zie pagina 10-11 en KIS via intranet).

\*8: Positief effect treedt binnen 2-6 weken op. Beperken bijwerkingen prednison: denk bijvoorbeeld aan patiënten met osteoporose of ontregelde diabetes mellitus.

\*9: Azathioprine kan worden gestart bij gegeneraliseerde MG en laat na 4-12 maanden een prednisonsparend effect zien. Start met 1 dd 50 mg, na 2 weken 2 dd 50 mg tot maximaal 150-200 mg. Bij oculaire MG in principe geen azathioprine tenzij prednison langdurig moet worden gebruikt of wanneer er bijwerkingen zijn.

\*10: Andere immuunsuppressiva zijn: mycofenolaatmofetil, cyclosporine, rituximab of methotrexaat. De effectiviteit van deze middelen zijn bij onderzoek omstreden, maar bij sommige patiënten heeft het een additionele waarde (doseringen zie pagina 11). Denk bij een oculaire MG aan een ptosisbril.

\*11: Voor prednison: zie tabel 5 op pagina 11 voor afbouwschema. Voor azathioprine: indien prednison is afgebouwd, na 1-2 jaar stabiele MG azathioprine met 50 mg per 6 maanden afbouwen.

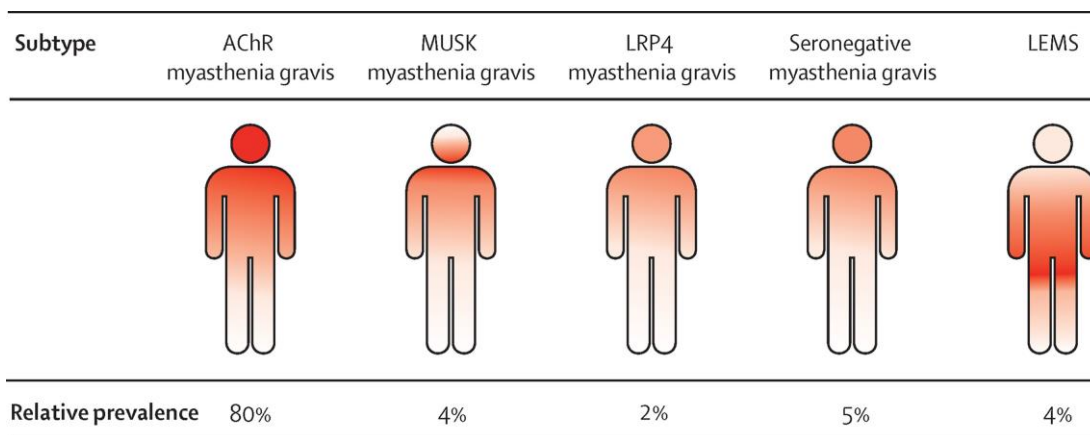
\*12: Voor de indicatie thymectomie: zie pagina 12. Een thymectomie is noodzakelijk bij een sterke verdenking op een thymoom. Indien dit niet het geval is en patiënt voldoet aan de genoemde criteria is thymectomie een overweging.

## Inleiding

Aandoeningen ten gevolge van stoornissen in de neuromusculaire overgang gaan gepaard met skeletspierzwakte en verhoogde spierversmoeibaarheid. Deze groep ziekten wordt samen aangeduid als 'myasthene syndromen'. Myasthenia gravis (MG) vormt de grootste groep en wordt veroorzaakt door pathogene antilichamen tegen componenten van de postsynaptische membraan. Bij MG zijn de antilichamen gericht tegen de postsynaptische acetylcholine-receptor (AChR) of spierspecifieke kinase (MuSK).

## Kliniek

- Inspanningsgebonden fluctuerende spierzwakte, ptosis (meestal asymmetrisch), diplopie bij (wisselende) ophthalmoplegie, aangezichtszwakte, dysfagie, dysarthrie, moeite met kauwen, kortademigheid
- Klachten verbeteren na rust
- 60% presenteert zich met ptosis en/of diplopie, in 20% blijft de zwakte beperkt tot de oogspieren
- Bij 90% van de patiënten die langer dan 2 jaar puur oculaire MG hebben, zal dit zo blijven
- 15% presenteert zich met bulbaire klachten
- 20% presenteert zich met spierzwakte van de ledematen
- Bij transiënte neonatale myasthenia gravis is er sprake van hypotonie, bewegingsarmoede, zwakte van de ademhalingsspieren en voedingsproblemen



Figuur 1: Verdeling spierzwakte en relatieve prevalentie MG-subtypes (B)

## Neurologisch onderzoek

Verdeling spierzwakte: oculair (diplopie, ptosis), bulbaire (dysarthrie, dysfagie), extremiteiten (vooral proximaal), nekspieren, ademhaling en hoestkracht (ook liggend).

Provocatietesten kunnen negatief zijn (bijvoorbeeld wanneer klachten pas laat op de dag optreden).

## Provocatietesten

- Hoofd optillen van onderlaag (>1 minuut)
- Met de ogen opzij of omhoog kijken (>30 sec)
- Langdurig hardop tellen en lezen
- Armen gestrekt houden (>3 minuten)
- Benen 45 graden gestrekt in de lucht houden (>1 minuut)
- Kniebuigingen maken (>10x) of opstaan vanuit de stoel bij ouderen (>10x)
- Krachtig hoesten
- Bij bulbaire klachten: vitale capaciteit, ademhalingsfrequentie en op indicatie bloedgas (waarbij vooral de CO<sub>2</sub> waarde van belang is)

## **Aanvullend onderzoek**

### **Laboratoriumonderzoek**

- Antilichamen tegen AChR, MuSK, dwarsgestreept spierweefsel (laatste gelieerd aan het voorkomen van een thymoom)
- Bij seronegativiteit en/of verdenking LEMS: antilichamen tegen VGCC bepalen
- TSH, op indicatie lactaat en FGF21

### *Antilichamen tegen AChR*

- Wanneer positief, vrijwel zekere diagnose (gegeneraliseerde vorm 80% positief, oculaire vorm 50% positief)
- Referentiewaarde: <0.25 nM negatief; 0.25-0.4 nM dubieus; 0.4-1.0 nM zwak positief; >1.0 nM positief
- Bij zwak positieve of negatieve anti-AChR antistoffen kan overwogen worden de test na enige tijd te herhalen
- Valkuilen: vals positief bij thymoom zonder klinisch beeld van MG, grenswaarde titer bij asymptomatische familieleden, patiënten met auto-immuunziekten

### *Antilichamen tegen MuSK*

- 30% van de non-AChR gegeneraliseerde MG, vooral vrouwen
- Alleen bepalen bij gegeneraliseerde of bulbair MG
- Wanneer bij een gegeneraliseerde of bulbair vorm de AChR antistoffen negatief zijn zal op ons lab standaard anti-MuSK antistoffen worden bepaald

### *Overige antilichamen*

- Antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel (zeer frequent aanwezig bij een thymoom)
- Antilichamen tegen LRP4 (2% van de non-AChR MG, nauwe relatie met MuSK antistoffen, late-onset, milde vorm van MG met goede respons op therapie). Alleen bepaald in Griekenland
- Antilichamen tegen agrine (2% van de non-AChR MG, begint op jonge leeftijd, mild of ernstig, matige respons op therapie). Alleen bepaald in het kader van onderzoek

## **Neurofysiologisch onderzoek (Repetitieve zenuwstimulatie en/of Single Fiber EMG)**

- Niet nodig bij typische symptomen en aanwezigheid van specifieke antilichamen. Echter wel van belang bij de verdenking op MG zonder detecteerbare antilichamen. Bij voorkeur geen mestinon innemen voor het onderzoek
- Repetitieve zenuwstimulatie (RZS): onderzoek van de n. ulnaris, n. accessorius en/of n. facialis. CMAP zakt in bij MG (decrementie). Decrementie kan ook voorkomen bij recente reïnnervatie, voorhoornlijden, na behandeling met botulinetoxine, myotonica congenita en andere myopathieën. Bij LEMS is er bij hoogfrequente stimulatie juist toename van een lage uitgangscMAP (incrementie)
- Single Fiber EMG (SFEMG): bij een negatieve RZS overweeg een SFEMG van de m. orbicularis oculi of m. frontalis (in het Erasmus MC wordt dit onderzoek gecombineerd met RZS). Hierbij wordt gekeken naar blokkades en variatie in latentietijd (jitter of mean consecutive difference) binnen een enkele zenuw-spiervezelinteractie. Afwijkende resultaten kunnen ook worden gevonden bij recente reïnnervatie, voorhoornlijden, chronische myopathieën en chronische progressie externe ophthalmoplegie

## **Neostigmine test**

- Kan verricht worden bij twijfel over diagnose of wanneer er twijfel is of het ophogen van mestinon zinvol is. Test bij voorkeur precies tussen twee giften
- Alleen bij een goed zichtbare parameter zoals ptosis, oogspierparese, zwakte ledematen
- Gezien de subjectieve uitkomstmaat moet gewaakt worden voor fout positieve uitslagen



- Wanneer uitgevoerd door ervaren arts dan is de sensitiviteit voor oculair MG 60-86% en voor gegeneraliseerde MG 84-95%
- Contra-indicaties: MuSK antistoffen, aritmieën en bradycardie
- Voorzichtigheid geboden bij asthma bronchiale, COPD, hypotensie, hyperthyreoïdie en coronairlijden
- Bijwerkingen: transpireren, buikkrampen, diarree, misselijkheid, spiertrekkingen, hartkloppingen

#### Methode

- 0.5 mg atropine s.c. (of i.m.). NB: bij tachycardie dosering verlagen
- Vraag na 5 minuten of patiënt effect bemerkt
- Na 10 minuten 1.5 mg neostigmine i.m. (of s.c.). NB: bij gewicht < 50 kg of ouderen: 1.0 mg neostigmine
- Effect beoordelen na 5, 10, 20 en 30 min

DIAGNOSTISCHE WAARDEN	Gegeneraliseerde MG		Oculaire MG	
	Sensitiviteit	Specificiteit	Sensitiviteit	Specificiteit
Anti-AChR	80-90%	± 100%	30-75%	± 100%
Anti-MuSK	30-40%	± 100%	<15%	± 100%
RZS	80-90%	90%	30-75%	90-99%
SFEMG	90-100%	70-90%	90-100%	70-90%

Tabel 1: Diagnostische waarde van de verschillende onderzoeken in gegeneraliseerde en oculaire MG

#### Beeldvorming

- Bij positieve AChR-antilichamen (zowel oculair als gegeneraliseerd) en/of positieve antilichamen tegen dwarsgestreept spierweefsel: CT thorax in verband met analyse thymoom (sensitiviteit 75-88%)
- Bij seronegatieve patiënten is een thymoom extreem zeldzaam en daarom hoeft er bij deze patiënten in principe geen beeldvorming te worden verricht
- CT thorax niet herhalen tenzij therapie resistentie of forse onverwachte relapse

## Differentiaal diagnose MG (voor uitgebreidere lijst zie de landelijke richtlijn)

Oculair	Bulbair	Spierzwakte extremiteiten	Respiratoir
M. Graves	MND	MND	MND
CPEO	Structurele afwijkingen oropharynx	CIDP	Myopathie (o.a.ziekte van Pompe)
Myotone dystrofie	Hersenstam of hersenzenuwpathologie	Motore neuropathie	GBS
Myopathie (o.a. OPMD, ziekte van Pompe)	Myopathie (o.a. OPMD, ziekte van Pompe)	LEMS	Myasthene of cholinerge crise
Botulisme	Botulisme	Botulisme	Botulisme
Hersenstam of hersenzenuwpathologie	LEMS	Myopathie	
Langdurig lenzen dragen			

Tabel 2: Differentiaal diagnostische overwegingen bij de verdenking op MG. CPEO = chronische progressieve externe ophthalmoplegie, OPMD = oculopharyngeale musculaire dystrofie, MND = motor neuron disease, LEMS = Lambert-Eaton myastheen syndroom, CIDP = chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, GBS = Guillain-Barré syndroom

### Overige myasthene syndromen

#### Lambert-Eaton Myastheen Syndroom (LEMS)

- Antilichamen tegen de presynaptische voltage afhankelijke calciumkanalen (VGCC)
- Proximale zwakte benen > armen zonder duidelijke fluctuaties, areflexie en autonome stoornissen (impotentie, droge mond en droge ogen, orthostatische hypotensie en obstipatie)

#### Transiënte neonatale myasthenia gravis

- Neonaten van wie de moeder bekend is met MG
- Neuromusculaire overgang geblokkeerd door transplacentair overgedragen maternale antilichamen die gericht zijn tegen de AChR van de neonaat
- Symptomen binnen 72 uur postpartum en kunnen 3 maanden aanhouden
- Incidentie 10-20% en de herhalingskans bij volgende zwangerschappen is ongeveer 75%
- Perinatale mortaliteit +/- 10%
- Indicatie voor klinische bevalling in tertiair centrum, observatie minimaal 72 uur

#### Congenitale myasthenie

- Debuut vlak na de geboorte of op jonge kinderleeftijd, meestal geen diplopie
- AChR antistoffen afwezig
- Genmutaties in ten minste 28 eiwitten betrokken bij neuromusculaire transmissie
- Diagnostiek en behandeling in overleg met kinderneuroloog / NMZ staf lid

	AChR deficiëntie	AChR kinetiek (slow channel)	DOK7	AChE deficiëntie	Rapsyne	ChAT deficiëntie
Overerving	AR	AD, sporadisch	AR	AR	AR	AR
Debuut	Zuigeling tot eerste jaren	Geboorte tot volwassen	Geboorte tot eerste jaren	Geboorte tot eerste jaren	Geboorte tot volwassen	Geboorte
Symptomen	Vroege zwakte Kyfoscoliose	Cervicale spieren Pols- en vingerextensoren Ogen gespaard	Gelaat Limb-girdle	Vertraagde PR Lage reflexen	Arthrogryposis Limb-girdle Exacerbaties door infectie	Episodische apneus Zwakte kan verbeteren op latere leeftijd
Reactie op neostigmine	+	-, of verergering symptomen	-	-	+	+
EMG	Decrementie bij lage frequenties	Decrementie Dubbele CMAP	Decrementie Lokale jitter en blocks	Decrementie Dubbele CMAP	Decrementie	Decrementie na inspanning of hogere frequenties

Tabel 3: Overzicht van de meest voorkomende defecten bij congenitale myasthenie en enkele onderscheidende kenmerken

## Therapie

### Algemene adviezen

- Rustpauzes inlassen
- Verergering MG door luchtweginfectie of stress
- Bij operatieve ingrepen MG noemen (geen niet-depolariserende spierverslappers geven)
- Wijzen op patiëntenvereniging ([www.spierziekten.nl](http://www.spierziekten.nl))
- Wijzen op landelijke registratie (<https://www.lumc.nl/org/neurologie/research/nationaal-register-mg-lems/>)

### Niet medicamenteuze behandeling

- Ptoxisbril
- Zachte halskraag
- Begeleiding door neuromusculair verpleegkundige (educatie en gezamenlijke follow-up bij instellen medicatie)
- Verwijzing logopedie

### Acetylcholinesteraseremmers (mestion/pyridostigmine)

- Start 3 dd 30 mg, per 3-4 dagen opbouwen naar 3 dd 60 mg. Op geleide van de klachten ophogen tot 5-6 dd 60 mg. Maximaal 6 dd 120 mg, echter bij end-of-dose klachten en een duidelijk effect van een eerdere ophoging kan in overleg met een neuromusculair staf lid worden besloten verder op te hogen. NB controleer altijd de polsfrequentie voor een eventuele ophoging
- Ongeveer 50% van de patiënten komt uit met alleen acetylcholinesteraseremmers
- Bij ernstige klachten bij ontwaken overweeg 180 mg ret. voor de nacht (artsenverklaring nodig)
- Bij muscarine bijwerkingen (diarree, buikkrampen, hypersalivatie) overweeg te starten met atropinesulfaat tot max 4-6 dd 0.25, glycopyrroniumbromide 1-2 mg 3x/dag of loperamide aanvankelijk 4 mg (onderhoud 2-12 mg per dag)
- Indien acetylcholinesteraseremmers nimmer een goed effect hebben gehad is het aan te bevelen deze af te bouwen en eventueel te staken
- Intraveneuze dosis mestion 1/30 van orale dosis (eventueel bij myasthene crise met slikstoornis en/of diarree, langdurige operatie)
- NB: bij aanwezigheid van MuSK antistoffen zijn er paradoxale reacties beschreven na het starten met mestion. Advies is een lage dosering te proberen en wanneer dit niet wordt verdragen over te stappen naar prednison (eventueel rituximab)

	Dosis in mg	Werkingsduur in uren	Equivalent IV/IM
Mestion	60 (ook in 10)	2.5-4	2
Mestion retard	180	6-8	
Neostigmine	15	2-3	0.5

Tabel 4: Doseringen mestion en neostigmine. Rekenvoorbeeld: 6 dd 100 mg mestion oraal = 600 mg/dag oraal; komt overeen met 20 mg/dag IV = 0.83 mg/u pomp IV

### Prednison

- Indicatie: onvoldoende effect mestion
- Gunstig effect in het algemeen na 2-6 weken. Een verslechtering kan optreden in de eerste 2-3 weken, met name tussen de 5-10 dagen na start. Daarom patiënten in principe altijd opnemen bij start, tenzij alleen oculaire klachten
- Start 60 mg/dag. Patiënten met alleen oculaire klachten kunnen starten met 20 mg/dag
- Na 4 weken de dosis langzaam verlagen (zie Tabel 5). Bij een dagelijks dosis van 10 mg per dag het afbouwen gedurende 3 maanden stoppen
- Start met bisfosfonaten (fosamax 1x per week 70 mg) en calcichew 500/400 1 dd bij prednison 7.5 mg/dag of meer bij een verwachte behandelingsduur van minimaal 3 maanden.

Bisfosfonaten maximaal 5 jaar gebruiken en dan een dexamethaan scan maken. Wanneer dexamethaan scan geen afwijkingen toont dan bisfosfonaten eventueel herstarten na 1 jaar. Wanneer dexamethaan scan wel aanwijzingen toont voor osteoporose dan patiënt verwijzen naar interne geneeskunde

- Start cotrimoxazol 1 dd 480 mg bij prednison 20 mg/dag of meer gedurende >3 weken (zie KIS intranet). Maagbescherming toevoegen bij bekende maagproblematiek of nieuwe maagklachten tijdens behandeling met prednison
- Meet bloeddruk bij start en iedere controle
- Tot 6 maanden na staken van prednison is het advies voor, tijdens en na stresssituaties een stress-schema hydrocortison voor te schrijven (20-10-10 mg)

<b>Bij een dagelijkse dosis (mg) van</b>	<b>Verlaag dosis per 2 weken met (mg)</b>
40-60	10 mg
<b>Bij een dagelijkse dosis (mg) van</b>	<b>Verlaag dosis per 4 weken met (mg)</b>
20-40	10 mg
<b>Bij een dagelijkse dosis (mg) van</b>	<b>Verlaag dosis per 4 weken met (mg)</b>
10-20	5
<b>Bij een dagelijkse dosis (mg) van</b>	<b>Stop afbouwen gedurende 3 maanden</b>
10	
<b>Bij een dagelijkse dosis (mg) van</b>	<b>Verlaag dosis per 4 weken met (mg)</b>
0-10	2.5

Tabel 5: Afbouwschema prednison, starten na 4-6 weken gebruik van prednison. Bij een dosis van 10 mg per dag gedurende 3 maanden niet verder afbouwen om de kans op een terugval te verkleinen. Van dit schema kan op basis van de kliniek worden afgeweken

### Azathioprine

- Indicatie: onvoldoende effect prednison, bijwerkingen prednison, langdurig behandeling prednison bij co-morbiditeit (o.a. osteoporose, diabetes mellitus)
- Start met 1 dd 50 mg, per week met 50 mg verhogen tot een maximum van 150-200 mg per dag
- Effect is vertraagd, prednisonsparend effect na 4-12 maanden
- Cave leukopenie en hepatotoxiciteit vooral de eerste maanden. Leverenzymen (γGT en AST) en bloedbeeld voor start therapie en minstens 2,4 en 12 weken na start en vervolgens 1x per 3-4 maanden bepalen. Bij langdurig gebruik controle 1-2x per jaar
- Afbouw kan overwogen worden na minimaal 2 jaar stabiele MG. Afbouwen met 50 mg per 6 maanden. Recidief komt frequent voor

### Andere immunosuppressiva

Mycofenolaatmofetil, cyclosporine, rituximab en methotrexaat. De effectiviteit van deze middelen zijn bij trial onderzoek omstreden, maar bij sommige patiënten heeft het een additionele waarde. Rituximab is vooral effectief gebleken bij patiënten met MuSK antistoffen.

### Intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese

- Indicatie: matige tot slechte conditie ondanks overige therapie (bv. bij crisis, moeizame weaning van beademing of voor thymectomie om patiënt in betere conditie te krijgen)
- Plasmaferese en IVIg even effectief (plasmaferese werkt mogelijk sneller)
- Keuze afhankelijk van co-morbiditeit en beschikbaarheid
- Plasmaferese: 1-5x plasmaferese in 2 weken. Effect na enkele dagen
- IVIg: 0.4 g/kg/dag gedurende 5 dagen
- Indien binnen 2 weken geen verbetering dan behandeling herhalen of alsnog andere optie proberen
- Zeer zelden is een onderhoudsbehandeling met IVIg nodig

### **Thy(mo)mectomie**

- Patiënten tussen 18-65 jaar met AChR antistoffen, ziekte duur < 5 jaar
- Thymoom is altijd indicatie voor thymectomie en nadien controle bij de longarts
- (In het algemeen) in het 1e jaar van de ziekte geen operatie, gezien de kans op remissie
- Verbetering treedt op na enkele maanden en volgens follow-up studies duurt het 1-2 jaar voor een optimaal effect wordt bereikt. 70-80% gaat vooruit, soms initiële verslechtering
- Thymectomie niet aanbevolen voor puur oculaire MG of anti-MuSK MG
- Patiënten dienen in een stabiele medische toestand te zijn
- Thymomectomie wordt verricht door thoraxchirurgen in het Erasmus MC. Voor een thymectomie worden patiënten verwezen naar het MUMC voor robot-assisted chirurgie (minimaal invasief)
- Pre-operatief opname op de afdeling Neurologie, postoperatief naar IC en wanneer nodig weer overnemen

### **Myasthene crisis**

- Patiënt met MG met dreigende respiratoire insufficiëntie (hypoventilatie leidend tot CO<sub>2</sub>-stapeling en niet noodzakelijkerwijs O<sub>2</sub>-daling) en beademingsbehoefte
- Symptomen: aanvallen van dyspneu, toegenomen bulbaire zwakte, onrust en slapeloosheid, tachycardie en hypertensie
- Uitlokkende factoren zijn: infecties, afbouwen van immunosuppressiva, operaties, aspiratie, medicatie en achteruitgang van andere medische aandoeningen
- De mortaliteit is <5%

#### Behandeling:

- Opname (in het Erasmus MC op de HC of IC), geef patiënt rust en controleer ademhaling
- Bloedgaswaarde kan vaak lange tijd goed blijven, daarom beoordelen van ademhalingsfrequentie, gebruik hulpademhalingsspieren, hardop tellen in één ademteug en vitale capaciteit (< 20ml/kg), overleg met intensivist
- Overweeg mestinon om te zetten naar intraveneuze toediening bij problemen met slikken en/of diarree
- Behandeling middels IVIg of plasmaferese. Overweeg prednison toe te voegen in overleg met neuromusculair staf lid
- Bij dreigende respiratoire insufficiëntie tijdig intuberen
- Bij geïntubeerde patiënt in acute stadium mestinon verlagen of stoppen i.v.m. slijmvorming. In het algemeen herstarten een dag voor detubatie in overleg met intensivist, zo nodig i.v. toedienen (samen met atropine)

### **Cholinerge crisis**

- Gevolg van overdosering met mestinon
- Muscarine verschijnselen: hypersalivatie, zweten, braken, diarree, bronchospasme, incontinentie, hartkloppingen, miosis
- Nicotine verschijnselen: spierzwakte, fasciculaties
- Overig: verwardheid, angst, hoofdpijn

#### Behandeling:

- Staak mestinon
- Atropine 0.5-2 mg tegen muscarineverschijnselen, eventueel na 5 minuten herhalen. CAVE hartritme stoornissen
- Zo nodig intubatie/beademing

Bij twijfel tussen een myasthene of cholinerge crisis is voorzichtigheid geboden met het verrichten van een neostigmine test aangezien dit een cholinerge crisis kan verergeren. Een EMG kan worden overwogen; bij een cholinerge crisis kunnen dubbele CMAP's worden gevonden.

	<b>Myasthene crise</b>	<b>Cholinerge crise</b>
<b>Hartritme</b>	Tachycardie	Bradycardie
<b>Spiere</b>	Zwakke	Zwakke en fasciculaties
<b>Pupillen</b>	Normaal of mydriasis	Miosis
<b>Huid</b>	Bleek en koud	Rood en warm
<b>Secretie</b>	Normaal	Toegenomen
<b>Neostigmine test</b>	Afname klachten	Toename klachten

Tabel 6: Verschillen in symptomen tussen myasthene en cholinerge crise

**Transiënte neonatale MG** (zie tevens lokale richtlijn transiënte neonatale myasthenia gravis)

- Er wordt gezien de perinatale risico's in combinatie met de mogelijke gevolgen voor het kind een klinische partus in een tertiair centrum geadviseerd bij vrouwen met MG
- Er wordt een observatieduur van 72 uur geadviseerd aan de monitor op een neonatale HC/IC inclusief saturatiemeting vanwege het risico op ademhalingsproblematiek
- Als er binnen 72 uur geen bijzonderheden optreden, dan zijn er geen late effecten meer te verwachten
- Bij twijfel over diagnose neostigmine test overwegen: eerst atropine 0.01 mg/kg IV of SC, daarna neostigmine 0.04 mg/kg IM of SC. Effect binnen 15 minuten beoordelen
- Bij voedingsproblemen: neostigmine 0.04 mg/kg IM of SC 20 minuten voor de voeding of 0.4 mg/kg via een maagsonde 30 minuten voor de voeding
- Bij respiratoire problemen: neostigmine 0.04 mg/kg a 4 uur
- In verband met bijwerkingen (speekselvloed en buikkrampen) overwegen om atropine 0.01-0.05 mg/kg oraal/IV/IM/SC te geven 5 minuten voor neostigmine
- Indien mogelijk overschakelen op mestinon 4-10 mg oraal of maagsonde a 4 uur
- Geen contra-indicatie voor borstvoeding

### **Zwangerschap**

- Effect op MG varieert van verbetering – onveranderd – verslechtering
- Zwangerschap heeft bij MG geen consistente invloed op het ziektebeloop
- Het risico op verslechtering is als patiënt binnen een jaar na de diagnose zwanger wordt of als er tijdens de zwangerschap een infectie plaatsvindt
- Tijdens zwangerschap geen verhoogd risico op myasthene crisis
- Tijdens de eerste maanden na de bevalling is er waarschijnlijk wel een grotere kans op toename van de symptomen, vooral als gevolg van stress en vermoeidheid bij een nieuw ritme en nieuwe taken
- Mestinon wordt beschouwd als veilig bij zwangere vrouwen. Door veranderingen in intestinale absorptie en renale klaring kan het zijn dat de dosering moet worden aangepast
- Ook corticosteroïden zijn veilig te gebruiken, indien MG stabiel dan proberen af te bouwen voor de zwangerschap tot een zo laag mogelijke dosering
- Plasmaferese en immunoglobuline kunnen eveneens veilig worden gegeven voor exacerbaties
- Azathioprine heeft een zeer laag of geen verhoogd teratogeen risico (in Engeland als 'low-risk' medicijn en in de V.S als 'high risk' medicijn beschouwd). Indien MG stabiel dan overwegen voor de zwangerschap af te bouwen
- Mycofenolaat en methotrexaat zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en voor het geven van borstvoeding
- Borstvoeding is niet gecontra-indiceerd bij mestinon- of prednisongebruik. Bij azathioprinegebruik afraden
- Terughoudend met magnesiumsulfaat bij (pre-)eclampsie vanwege het spierverslappend effect
- Voor informatie en adviezen over transiënte neonatale MG zie pagina 14

### **Narcose en operatie**

- Mestinon kan worden gecontinueerd tot anesthesie wordt gegeven
- Regionale anesthesie is te prefereren boven algehele anesthesie
- Verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende spierrelaxantia (gebruik lagere dosering dan normaal!)
- Zorgvuldige monitoring (train of 4) pre- en postoperatief is van belang bij het geven van spierrelaxantia
- Gebruik van rocuronium heeft de voorkeur boven andere spierverslappers, omdat antagoneren met sugammadex veilig mogelijk is
- Bij langdurige operaties overwegen mestinon peroperatief IV te geven (1/30 van orale dosis)

### **Grieprik, vaccinatie en antibiotica**

- De grieprik kan veilig worden gegeven
- Tetanus vaccinaties kunnen veilig worden gegeven
- Wanneer antibiotica is geïndiceerd dan bij voorkeur starten met: cotrimoxazol, cefalosporinen, rifampycine of linezolid
- Gecontra-indiceerde medicatie zie pagina 15

## Gecontra-indiceerde medicatie bij Myasthenia Gravis\*

(deze lijst is met zorg samengesteld, maar mogelijk niet geheel compleet, het effect van medicatie op de MG kan per patiënt wisselen)

### Absolute contra-indicatie: (immunologische inductie en verergering MG):

- Chloroquinen
- D-penicillamine
- Interferon-alfa

### Relatieve contra-indicatie (verstoring neuromusculaire transmissie):

Middelen met een min of meer aangetoond effect (=10-20% verergering):

- **Antibiotica:** aminoglycosiden (amikacine, gentamycine, neomycine, tobramycine).
- **Antireumatica:** quinine-derivaten
- **Spierrelaxantia** (anesthesie): curare, niet-polariserende spierrelaxantia (vecuronium), polariserende spierrelaxantie (succinylcholine), botulinetoxine
- **Overigen:** fenytoïne, quinidine, procainamide, procaine, magnesium, beta-blokkers (ook oogdruppels zoals Timolol)

### Middelen met een mogelijk nadelig effect:

- **Antibiotica:** ampicilline, tetracyclines, beta-lactam (imipenem), chinolonen (cipro/nor/o/levo/moxifloxacine), colistines, lincomycines (clindamycine, lincomycine), macroliden (clarithro/erythro/ azitromycine), polymyxine B
- **Antivirale middelen:** ritonavir
- **Benzodiazepine**
- **Cardiovasculaire medicatie:** beta-blockers, procainamide, calcium-antagonisten (verapamil, diltiazem, nifedipine), propafenon
- **Centraal zenuwstelsel medicatie:** lithium, chloorpromazine, gabapentine, carbamazepine, fenytoïne (zie: relatie CI)
- **Lipidenverlagende middelen:** statines
- **Corticosteroïden**
- **IV jodiumhoudende contrastmiddelen**
- **Anticholinergica:** atropine, oxybutynine
- **Chemotherapeuticum:** Cisplatin
- **Overige medicamenten:** acetazolamide, aprotitine, citraat anticoagulantia, carnitine, ketamine, lactaat, levonorgestrel, lidocaïne, procaïne, riluzol, solifenacine, trihexyphenidyl

*\*Indien een MG patient in remissie is worden de meeste medicamenten goed verdragen en treedt bij hoogstens 10-20% een verslechtering op die voorbijgaat na het stoppen van de medicatie. Uitzondering zijn de medicijnen met een absolute contra-indicatie, deze kunnen MG actief induceren.*



## Standaardteksten voor Elektronisch Patiëntendossier

### Anamnese

Ptosis	ja/nee
Dubbelzien	ja/nee
Slikprobleem	ja/nee
Spraakprobleem	ja/nee
Zwakte nekspieren	ja/nee
Zwakte armspieren	ja/nee
Zwakte beenspieren	ja/nee
Zwakte ademhalingsspieren	ja/nee

### Conclusie

Auto-immuun myasthenia gravis (jaar van diagnose)	
Vorm	oculair / oculobulbair / bulbair / limb-girdle / gegeneraliseerd
Antistoffen	AChR / MuSK / seronegatief
Thymoom	ja/nee (CT thorax datum)
Thymus hyperplasie	ja/nee/onbekend
Thymectomie	ja/nee (datum)
Exacerbatie	ja/nee
Huidige medicatie	mestinon (dosering), immunosuppressiva (dosering)

### Hix

Bij een patiënt met MG is het advies om in Hix de diagnose in te vullen onder het scherm 'Medicatie'. In dit scherm onder 'Details' het tabblad 'Patiëntengegevens' openen en daar de diagnose 'Myasthenia Gravis' invoeren. De apotheek kan dan bij klinische patiënten automatisch zien of de voorgeschreven medicatie geschikt is.

## Referenties

1. Protocol Autoimmuun Myasthenia Gravis Spierziekten Centrum Nederland (concept)
2. Boek Biemond cursus jaar 2016
3. Morren JA. Diagnostic Accuracy of Single Fiber Electromyography for Myasthenia Gravis in Patients Followed Longitudinally. *J Clin Neurophysiol.* 2016 Oct;33(5):469-474
4. Wolfe GI et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):511-22.
5. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* april 2004; 484-505
6. Evoli A, Tonali PA et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; 126: 2304-2311
7. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurology* 2003;2: 99-106
8. Zhou L, McConville J et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and –negative myasthenic patients. *Muscle & Nerve* July 2004; 55-60
9. Beekman R, Kuks JBM and Oosterhuis HJGH. Myasthenia Gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J of Neurology* 1997; 244:112-118.
10. Pasnoor M, He J et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patient with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016; 87:57-64.
11. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J of the Neurological Sciences* 2016; 369:294-302.
12. Berrouschot J, Baumann I et al. Therapy for myasthenia gravis. *Crit Care Med* 1997;25(7):1228-35.
13. Gajdos P, Chevret S et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*1997; 41:789-796.
14. Jongen JLM, van Doorn PA and van der Meche FGA. High dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *J Neurol* 1998; 245:26-31.
15. Oosterhuis H.J.G.H. Myasthenia Gravis 1997. Groningen neurological press.
16. Padua L, Stalberg E et al. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 1203-07.
17. Sommer N, Melms A et al. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Documenta ophthalmologica* 1993; 84:309-333.
18. Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:496-504
19. Son JAM, Joosten EMG et al. Thy(mo)mectomie als behandeling van myasthenia gravis en van het thymoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135(44):2069-73
20. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B and the Myasthenia Study Group Oxford U.K. A randomised, double blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50:1778-83.
21. Wokke JHJ, van Doorn PA, Hoogendijk JE and de Visser M. *Neuromuscular Disease; A Case-Based Approach* 2013; 103-113.
22. Frontera JA. *Decision Making in Neurocritical Care* 2009; 142-161.
23. Bakker DP, Smit LME, Smit LS. Transiënte neonatale myasthenie. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie* 2016; 117(2):73-7.

24. Gilhus N, Verschuuren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies *Lancet Neurology* 2015; 14:1023-36.
25. Zinman L, Thoma J et al. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve* 2009; 40:947-51.
26. Tackenberg B, Schneider M et al. Acetylcholine receptor antibody titers and clinical course after Influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a double-blind randomized controlled trial (ProPATient-Trial). *EBioMedicine* 2018.
27. Strijbos E, Huijbers MG et al. A prospective, placebo controlled study on the humoral immune response to and safety of tetanus revaccination in myasthenia gravis. *Vaccine* 2017; 35:6290-96.
28. Conti-Fine MB, Milani M et al. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation* 2006; 116:2843-54.
29. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *European Neurology* 2011; 65:203-7.
30. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Seminars in neurology* 2003; 23:83-88.
31. Van der Elst K, van der Kooi E et al. Risico-inschatting antibiotica bij myasthenia gravis. *Pharmaceutisch Weekblad* 2017; 49.
32. Richards J, Howard JF. Seronegative myasthenia gravis associated with malignant thymoma. *Neuromuscular disorders* 2017; 27:417-418.
33. Niks EH, Erasmus CE. Congenitale myasthene syndrome. *Symposium Neuromusculaire ziekten* 2018.
34. Lee M, Beeson D, Palace J. Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018; 1412:129-136.