

## Spoedzorg bij Myasthenia Gravis; Alertkaart voor zorgverleners

### Respiratoir

#### Wees alert op

- Respiratoire insufficiëntie
- Dysfagie
- nachtelijke klachten, slapeloosheid (kan op ventilatieproblemen wijzen)

### Myasthene crisis

#### Wees alert op

- dreigende respiratoire insufficiëntie en beademingsbehoefte
- Symptomen: aanvallen van dyspneu, toegenomen bulbaire zwakte, onrust en slapeloosheid, tachycardie en hypertensie
- Bloedgaswaarde kan vaak lange tijd goed blijven, daarom beoordelen van ademhalingsfrequentie, gebruik hulpademhalingspijpen, hardop tellen in één ademdeug en vitale capaciteit (< 20ml/kg)
- Bij dreigende respiratoire insufficiëntie tijdig intuberen
- Bij geïntubeerde patiënt in acute stadium mestinon verlagen of stoppen i.v.m. slijmvorming

### Cholinerge crisis

#### Wees alert op

- Muscarine verschijnselen: hypersalivatie, zweten, braken, diarree, bronchospasme, incontinentie, hartkloppingen, miosis
- Nicotine verschijnselen: spierzwakte, fasciculaties
- Overig: verwardheid, angst, hoofdpijn
- Staak mestinon
- Atropine 0.5-2 mg tegen muscarineverschijnselen, eventueel na 5 minuten herhalen. CAVE hartritmestoornissen
- Zo nodig intubatie/beademing

### Medicatie

#### Wees alert op

- Absolute contra-indicatie: chloroquinen, D-penicillamine, interferon-alfa
- Bij behandeling met cholinesteraseremmers, cholinerge verschijnselen uitvragen: hartkloppingen, overmatig zweten, darmproblemen en mictieproblemen
- 

### Anesthesie en perioperatieve zorg bij spoedingrepen

#### Wees alert op

### Zorgcontact

- Overweeg laagdrempelig contact met het neuromusculair behandelteam (UMC) en/of het Centrum voor Thuisbeademing (CTB) van de patiënt.
- Overweeg laagdrempelig contact met de orgaanspecialist.
- Vraag naar het NRNB-beleid van de patiënt.
- Vraag naar het SOS-kaartje van de patiënt voor relevante aanvullende informatie en contactgegevens.

**Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts**

## Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is een zeldzame, klinisch heterogene, auto-immuun aandoening die wordt gekarakteriseerd door zwakheid van skeletspieren onderhevig aan vermoeidheid.<sup>1-6</sup> Door een versnelling van de fysiologische afbraak van de acetylcholine(Ach)-receptoren in de neuromusculaire overgang door IgG-antilichamen ontstaat een netto tekort aan functionele receptoren.<sup>1-3</sup> Dit leidt tot fluctuerende spierzwakte, ptosis (meestal asymmetrisch), dubbelzien, aangezichtszwakte, dysfagie (regurgitatie, verslikken van vooral dranken in eerste instantie), dysarthrie (nasale stem), moeite met kauwen en evt. kortademigheid.<sup>1-3</sup> Deze symptomen verergeren door herhaaldelijke inspanning, warmte en/of stress, en verbeteren na rust.<sup>1-3</sup>

De symptomen beginnen vaak geleidelijk, maar kunnen ook subacuut optreden.<sup>1-3</sup> De spiergroepen die zijn aangedaan tussen patiënten kunnen verschillen en het klinisch beeld kan door deze interindividuele verschillen sterk variëren.<sup>1-3</sup> Tussen individuele patiënt kan het klinisch beeld op twee manieren wisselen: ten eerste bestaat er wisseling van de ernst van de symptomen (minuten tot uren) door een variërend (extra) tekort aan werkzame receptoren, ten tweede wisselt de ziekteactiviteit met tijdelijke remissies en exacerbaties (dagen tot weken) door veranderingen in de immunologische status.<sup>1-4</sup>

MG is bij het overgrote deel van de patiënten goed behandelbaar: bij een adequate medicamenteuze behandeling treedt in weken tot maanden herstel op.<sup>1,7</sup> Myasthenia gravis wordt primair behandeld met cholinesteraseremmers.<sup>1-3,7</sup> Bij de meerderheid van de patiënten kan met enige aanpassing het normale leven doorgaan, maar bij een kleine minderheid van de patiënten is de ziekte moeilijk onder controle te krijgen of alleen met een relatief hoge dosis medicijnen.<sup>1-6</sup>

Patiënten zijn vaak onder medische behandeling bij één van de neuromusculaire centra van de UMCs en worden daarnaast vaak gezien door de behandelend revalidatiearts. In Nederland is er daarnaast een expertisecentrum: het Myasthenieën Expertisecentrum. Dit is een samenwerking tussen het LUMC te Leiden, UMCG te Groningen en het MUMC+ te Maastricht. Bij hen kunt u terecht voor specialistische zorg en vragen met betrekking tot MG. Afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld kunnen bepaalde alerts niet of minder van toepassing zijn.

## Respiratoir

### Wees alert op

#### Achtergrondinformatie

Dysfagie en een verminderde hoestkracht kunnen leiden tot **aspiratie** van voedsel, speeksel, nasale secreties of maaginhoud; dit vergroot het risico op **recidiverende (aspiratie)pneumonieën**.<sup>3,7</sup> Bij ernstige problemen met slikken kan overwogen worden mestinon (1/30 van de orale dosis) om te zetten naar intraveneuze toediening.<sup>2,3</sup>

Zwakte van de ademhalingsspieren kan leiden tot een **hypoxemie** (te lage O<sub>2</sub>-saturatie door beperking bij inademing) of **hypercapnie** (CO<sub>2</sub>-retentie door beperking bij uitademing). Beiden kunnen benauwdheid als symptoom hebben, maar dienen anders behandeld te worden. Differentiaaldiagnose is hierbij belangrijk.

Het toedienen van O<sub>2</sub> bij hypercapnie kan de adem prikkel onderdrukken, daarom is het raadzaam de **CO<sub>2</sub> te monitoren bij toedienen van O<sub>2</sub>**. Ook een arteriële bloedgasmeting wordt aanbevolen:

- Hypoxemie wordt meestal veroorzaakt door hypoventilatie, atelectase of pneumonie
- Milde hypoxemie (SpO<sub>2</sub> <95% in kamerlucht) is reeds zorgwekkend

Hypoxemie e/o hypercapnie MET acidose van het bloed wijzen op acute respiratoire insufficiëntie.

Bij patiënten met MG met **dreigende respiratoire insufficiëntie** (hypoventilatie leidend tot CO<sub>2</sub>-stapeling en niet noodzakelijkerwijs O<sub>2</sub>-daling) en beademingsbehoefte, dient een mogelijk ontstaan van een myasthene crisis overwogen te worden.<sup>2,3</sup> **Overweeg laagdrempelig overplaatsing naar MC/IC en tijdig intuberen bij dreigende respiratoire insufficiëntie** (onder andere bij gemeten VC minder dan 20 ml/kg lichaamsgewicht (absoluut < 1000-1500 ml bij volwassene) of een daling van de VC met 20% bij liggende meting ten opzichte van voorgaande zittende meting).<sup>2,3</sup> Geadviseerd wordt om bij geïntubeerde patiënt in acute stadium mestinon verlagen of stoppen i.v.m. slijmvorming.<sup>2,3</sup> Zie het hoofdstuk "myasthene crisis" voor meer informatie.

Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts

## Myasthene crisis

### Wees alert op

#### Achtergrondinformatie

Myasthene crisis is een **levensbedreigende situatie** die wordt veroorzaakt door verergering van myasthene zwakte waarbij mogelijk intubatie of niet-invasieve beademing vereist is.<sup>2,3,8</sup> Uitlokkende factoren zijn: infecties, afbouwen van immunosuppressiva, operaties, aspiratie, medicatie en achteruitgang van andere medische aandoeningen.<sup>2</sup> Maar vaak treedt de crisis op als een spontane gebeurtenis. Het doormaken van een myasthene crisis wordt geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit, waaronder langdurige mechanische ventilatie, en een sterftecijfer van ongeveer 5 procent.<sup>2,8</sup>

Onderscheid tussen myasthene crisis en cholinerge crisis (door overdosering cholinesteraseremmers) is vaak lastig.<sup>2,3</sup> 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. Onderstaande tabel<sup>2</sup> geeft de verschillen in symptomen weer.

	Myasthene crise	Cholinerge crise
Hartritme	Tachycardie	Bradycardie
Spieren	Zwakte	Zwakte en fasciculaties
Pupillen	Normaal of mydriasis	Miosis
Huid	Bleek en koud	Rood en warm
Secretie	Normaal	Toegenomen
Neostigmine test	Afname klachten	Toename klachten

Tabel 6: Verschillen in symptomen tussen myasthene en cholinerge crise

#### Herkennen van een myasthene crisis<sup>2,3</sup>:

- (Plotselinge) **verergering van (bulbaire) zwakte**
- **Dreigende respiratoire insufficiëntie** (hypoventilatie leidend tot CO<sub>2</sub>-stapeling en niet noodzakelijkerwijs O<sub>2</sub>-daling) en beademingsbehoefte,
- Aanvallen van **dyspnoe, onrust en slapeloosheid, tachycardie en hypertensie**
- **Reactie op cholinesteraseremmers is vaak slechter** (door gebrek aan functionele receptoren) en treden **versneld cholinerge verschijnselen** op.
- Bij een dreigende crisis blijft de **bloedgaswaarde** vaak lange tijd (verraderlijk) goed.<sup>2,3</sup> Daardoor moeten m.n. andere **parameters** (ademhalingsfrequentie, hardop tellen in één ademdeug, inspectie gebruik hulpademhalingspijpen, worden gebruikt om de ademfunctie te volgen. Ook kunnen **vitale capaciteit (VC)-metingen** (< 20ml/kg) gebruikt worden. Overweeg overleg met de intensivist.

#### De behandeling van een myasthene crisis is gebaseerd op de volgende pijlers<sup>2,3</sup>:

- **Laagdrempelig overplaatsing naar MC/IC**, zorg dat de patiënt voldoende rust heeft en controleer ademhaling
- **Overweeg orale mestinon om te zetten in continue intraveneuze toediening** bij problemen met slikken en/of diarree. i.v.-dosis = 1/30 orale dosis.
- **Bij dreigende respiratoire insufficiëntie tijdig intuberen** (onder andere bij gemeten VC minder dan 20 ml/kg lichaamsgewicht (dus absoluut < 1000-1500 ml bij volwassene) of een daling van de VC met 20% bij liggende meting ten opzichte van voorgaande zittende meting).
- **Bij geïntubeerde patiënt cholinesteraseremmers stoppen** in verband met slijmvorming. Herstarten rondom detubatie in overleg met de intensivist.
- **Opsporen en eventueel behandelen van een onderliggende oorzaak** zoals een intercurrente infectie, thyreotoxicosis, een over- dan wel onderdosering van cholinesteraseremmers.
- **In prednison-naïeve patiënten die geïntubeerd zijn of op de intensive care bewaakt worden kan direct met prednison begonnen worden.** Vele van deze patiënten zullen uiteindelijk ook azathioprine krijgen maar in een crisissituatie zal dit middel niet werken. Het verdient dus overweging dit middel pas te starten wanneer de patiënt in betere doen is, om niet ook nog met eventuele bijwerkingen van azathioprine geconfronteerd te worden tijdens de crise.
- **Behandel met plasmaferese of immunoglobuline i.v. in de acute fase.** Overweeg prednison toe te voegen in overleg met neuromusculair stafid.

**Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts**

CONCEPT

Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts

## Cholinerge crisis

### Wees alert op

- 

### Achtergrondinformatie

#### Cholinerge crisis<sup>2,3</sup>

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

#### Behandeling<sup>2,3</sup>:

- Staak cholinesteraseremmers (mestion)
- Atropine 0.5-2 mg i.v. tegen muscarineverschijnselen, eventueel na 5 minuten herhalen. CAVE hartritmestoornissen
- Zo nodig intubatie/beademing

Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts

## Medicatie

### Wees alert op

- 

### Achtergrondinformatie

Myasthenia gravis wordt primair behandeld met **cholinesteraseremmers**, de voorkeur gaat uit naar pyridostigmine.<sup>1</sup> Afgestemd op de individuele reactie wordt door de behandelend neuroloog een (onderhouds-) behandelingschema met over de dag verdeelde doses opgesteld. Mogelijke bijwerkingen van cholinesteraseremmers zijn: diarree en maagdarmkrampen, overmatig transpireren en in uitzonderingsgevallen zelfs bronchospasme (cave: de astmatische/COPD-patiënt). Atropine kan voorgeschreven worden als deze bijwerkingen optreden.

Als cholinesteraseremmers onvoldoende effectief zijn, worden **corticosteroiden** en eventueel andere **immunosuppressiva** (zoals azathioprine) voorgeschreven. Het betreft bij steroïden een lange termijn behandeling (d.w.z. geen stootkuur). Het effect van corticosteroiden is na 10-30 dagen te verwachten. Voor een overzicht van de bijwerkingen van de corticosteroiden (o.a. hypertensie, hyperglykemie) en azathioprine (o.a. neutropenie/ thrombocytopenie, misselijkheid/braken) wordt verwezen naar [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl). Veranderingen in de dosering van de corticosteroiden kan tot ernstige ontregeling van MG leiden.

Bij patiënten die immunosuppressiva gebruiken, dient men alert te zijn op opportunistische infecties.

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij de verschijnselen van MG kunnen verergeren (zie Bijlage Tabel 1).

#### 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
- **Spijrelaxantia** (anesthesie): curare, niet-polariserende spijrelaxantia (vecuronium), polariserende spijrelaxantie (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/moxifloxacin), 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
- **Corticosteroiden**
- **IV jodiumhoudende contrastmiddelen**
- **Anticholinergica:** atropine, oxybutynine
- **Chemotherapeutica:** Cisplatin
- **Overige medicamenten:** acetazolamide, aprotine, citraat anticoagulantia, carnitine, ketamine, lactaat, levonorgestrel, lidocaine, procaine, riluzol, solifenacine, trihexyphenidyl

\*Indien een MG patiënt 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.

**Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts**

## Anesthesie en perioperatieve zorg bij spoedingrepen

### Wees alert op

- Depolariserende spierrelaxantia, zoals 'succinylcholine', zijn gecontra-indiceerd.
- Acetylcholinesteraseremmers, zoals neostigmine, zijn gecontra-indiceerd
- Het gebruik van langwerkende of hoge doseringen van benzodiazepines is gecontra-indiceerd
- Het gebruik van kortwerkende opioïden in gereduceerde dosis heeft de voorkeur
- Verhoogde gevoeligheid voor inhalatie anesthetica
- Bestaande cardiovasculaire en respiratoire problematiek
- Laagdrempelige noodzaak voor ademhalings- en hoestondersteuning

Wees de eerste 24 uur na een (spoed)operatie **extra alert op hartritmestoornissen en zuurstofsaturatie** (i.c.m. CO<sub>2</sub> – bewaking)

### Achtergrondinformatie

Mestinon kan worden gecontinueerd tot anesthesie wordt gegeven. Bij langdurige operaties overwegen mestinon peroperatief IV te geven (1/30 van orale dosis).

Regionale anesthesie is te prefereren boven algehele narcose. De anesthesist dient op de hoogte zijn van de aanwezigheid van myasthenie en voorzichtig zijn met spierverslappende middelen.

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

Verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende spierrelaxantia, daarom vermijden wanneer mogelijk.

### **Gecontra-indiceerd bij MG:**

- Niet-depolariserende spierrelaxantia (zoals pancuronium en vecuronium)
- Anesthetica: lidocaïne, halothaan en ketamine

Zorgvuldige monitoring per- en postoperatief is van belang bij het geven van spierrelaxantia bij MG patiënten. Postoperatieve bewaking dient plaats te vinden op de IC gedurende minimaal 24 uur. **ECG, zuurstofsaturatie- en CO<sub>2</sub>-bewaking** is aangewezen.



## Zwangerschap, obstetrie en gynaecologie

### Wees alert op

- 

Zwangerschap heeft een variabel effect op MG (zowel geen verandering als verslechtingen dan wel verbeteringen).<sup>3</sup> Het eerste trimester en de periode direct postpartum zijn periodes met hoogste kans op exacerbatie van MG.<sup>3</sup> Vrouwen met MG hebben een hoger **complicatierisico rondom de bevalling**, met name drievoudig verhoogd risico op **preterm ruptuur vliezen** en **frequenter noodzaak tot sectio caesarea**. Bij 4% van bevallingen is sprake van **ernstige geboortedefecten**.<sup>3</sup>

**Terughoudendheid is geboden met het gebruik van magnesiumsulfaat** bij (pre-)eclampsie vanwege het spierverslappend effect, met name bij MG patiënten met duidelijke klinische zwakte.<sup>3</sup> Overweeg als alternatief **fenobarbital** en een **antihypertensivum** (in Nederland ervaring met dihydralazine, methyldopa, nifedipine, labetalol, ketanserine; geen voorkeur).<sup>3</sup> Hier moet echter het gevaar van de eclampsie meegewogen worden, een eventuele MG verslechting kan ook anders opgevangen worden.<sup>3</sup>

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

#### Behandeling neonatale myasthenie:

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

**Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts**

## Referenties

1. Richtlijn: diagnostiek en behandeling van Myasthenia Gravis, Neurologie Erasmus MC, 2018
2. Consensus richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis, Spierziekten Centrum Nederland, 2018
3. Roper J, Fleming ME, Long B, Koyfman A. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2017;53(6):843–53.
4. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Practical Neurology*. 2015;15(3):199–206.
5. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87:419–25.
6. Tranchant C, Weiss N, Riviere H, Bagou G. Emergency Guideline Autoimmune Myasthenia Gravis. *Orphanet*. 2010
- 7.

CONCEPT

**Deze alertkaart is nog een conceptuele fase en er wacht nog een commentaarronde van de betrokken neuromusculaire experts**

## Verantwoording

Met het project spoedhulp bij spierziekten streven we naar een verbetering van de acute zorg voor mensen met een spierziekte. In de eerste fase zijn de knelpunten binnen de acute behandeling geïnventariseerd bij mensen met een spierziekte. Vervolgens zijn er werkbare en implementeerbare oplossingen geformuleerd.

De basis van het project zijn de Alertkaarten voor spoedhulpverleners. De alerts die hierin geformuleerd zijn, zijn bedoeld om het medisch handelen te ondersteunen in situaties waarin de reguliere medische spoedzorg afwijkend en/of levensbedreigend kan zijn voor patiënten met een spierziekte ten opzichte van andere patiënten.

De alertkaart voor myasthenia gravis is gebaseerd op de consensus richtlijn van Spierziektencentrum Nederland, dat onderdeel is van de Nederlandse vereniging voor Neurologie als werkgroep Neuromusculaire ziekten, en is daarnaast aangevuld door de betrokken neuromusculaire experts van het myasthenieën expertisecentrum.

De alertkaarten zijn ontwikkeld voor de spierziekten: facioscapulohumerale dystrofie (FSHD), Duchenne spierdystrofie (DMD), Myasthenia Gravis (MG1), Myotone Dystrofie (MD) en Spinale Musculaire Atrofie (SMA).

Daarnaast zijn er SOS- patiënt kaarten ontwikkeld, welke dezelfde alerts bevatten als de alertkaart.

Dit project is uitgevoerd in samenwerking met en wordt ondersteund door:



**MYASTHENIEËN  
EXPERTISECENTRUM**

