

Journal Scan

Klinische correlaties met anti-MuSK-antilichamen bij gegeneraliseerde seronegatieve myasthenia gravis

Bron: *Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003;126:2304-11.*

Door: *Dr. J.J.G.M. Verschuuren, neuroloog, Leiden.*

Met de term seronegatieve myasthenia gravis (SNMG) wordt bedoeld gegeneraliseerde myasthenia gravis zonder aantoonbare anti-acetylcholine-receptor (anti-AChR-)antilichamen. Bij deze patiënten zijn antilichamen tegen het 'muscle specific kinase' (MuSK) beschreven. Het MuSK-eiwit zorgt voor clustering van de AChR's op de eindplaat van de spier.

De auteurs hebben anti-MuSK-antilichamen geanalyseerd bij 78 SNMG-patiënten die vele jaren in hun instituut zijn vervolgd. Ze beschrijven het klinische fenotype van de 37 patiënten met anti-MuSK-antilichamen. MG met anti-MuSK-antilichamen komt veel meer bij vrouwen voor (8 mannen en 29 vrouwen). De leeftijd waarop de eerste symptomen zich openbaarden, varieerde van 6 tot 68 jaar waarvan 56,8% van de patiënten zich presenteerde onder de leeftijd van 40 jaar. Al deze patiënten hadden hetzelfde patroon van vooral craniale en bulbaire spierzwakte en een hoge frequentie van respiratoire crises. In vergelijking hiermee was het krachtsverlies in de ledematen minder ernstig. Single-fibre-EMG was het meest gevoelige diagnostische onderzoek. Door de verdeling van de spierzwakte was repetitieve zenuwstimulatie in de spieren van de ledematen slechts in 56,8% van de gevallen afwijkend.

Het effect van injectie met een acetylcholinesteraseremmer was dubieus of negatief bij 11 van de 37 patiënten (29,1%). De reactie op oraal toegediende pyridostigmine was zelfs onbevredigender, variërend van een matig voordeel tot duidelijke intolerantie. Bij patiënten die ooit een thymectomie hadden ondergaan, was de thymus normaal voor de leeftijd of geatrofieerd en werd geen effect van de ingreep waargenomen. Immunosuppressieve therapie werd aan 35 van de 37 patiënten gegeven en 22 patiënten

kregen een plasmaferese. Het beloop van de ziekte werd dikwijls gekarakteriseerd door periodieke exacerbaties die opname en beademing in een ziekenhuis nodig maakten. Plasmaferese zorgde voor een duidelijke verbetering bij deze patiënten. Aan het einde van de observatieperiode waren de meeste patiënten, hoewel verbeterd, nog steeds symptomatisch, hadden zij permanente gezichts- en faryngeale zwakte tezamen met enige atrofie van de gezichtsspieren.

Myasthenia gravis zonder anti-MuSK-antilichamen was in vergelijking meer heterogeen. De meeste patiënten vertoonden milde tot matige symptomen en reageerden goed op farmacologische behandeling. Een klein aantal patiënten uit deze groep had echter ernstige therapieresistente ziekte die slecht reageerde op zowel acetylcholinesteraseremmers als immunosuppressiva.

Commentaar:

Het was de groep van Amalia Evoli al voor de ontdekking van de anti-MuSK-antilichamen in 2001 opgevallen dat bij een deel van de seronegatieve MG-patiënten de bulbaire zwakte op de voorgrond staat. Ze beschrijven in dit artikel het klinisch beeld en de reactie op therapie bij een relatief grote groep patiënten met dit recent ontdekte MuSK-antilichaam. Opvallend is dat inmiddels is gebleken dat er eigenlijk geen patiënten zijn met zowel AChR- als MuSK-antilichamen. Ieder antilichaam wordt gekenmerkt door een andere verdeling van de spierzwakte. De 'klassieke' vorm van MG met AChR-antilichamen is vooral bekend door de ptosis en dubbelzien. Bij een kwart van de patiënten blijft de zwakte tot de ogen beperkt terwijl bij de rest meer gegeneraliseerde zwakte ontstaat. Bij anti-MuSK-MG komt ook oogspierzwakte voor, maar de bulbaire zwakte en soms nek- en schoudergordelzwakte staan na verloop van tijd veel meer op de voorgrond. Opvallend is ook de slechte reactie op acetylcholinesteraseremmers en het feit dat de thymus histologisch meestal normaal of atrofisch was. Samen met het uitblijven van een klinische verbetering na thymectomie leidt dit tot de aanbeveling terughoudend te zijn met deze ingreep bij de MuSK-antilichaampositieve patiënt.

Preventie van niet-invalidiserende en fatale beroerte door carotisendarteriëctomie bij patiënten zonder recente neurologische symptomen: een gerandomiseerde, gecontroleerde studie

Bron: *MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. Lancet 2004;363:1491-1502.*

Door: Dr. F. van Kooten, neuroloog, Rotterdam.

Achtergrond: De balans tussen operatierisico's en gunstige effecten op lange termijn van carotisendarteriëctomie (CEA) bij patiënten met een substantiële stenose van de arteria carotis was onduidelijk.

Methoden: In de periode tussen 1993 en 2003 werden 3.120 asymptomatische patiënten met een substantiële arteria carotisstenose gerandomiseerd voor CEA (de helft onderging een CEA binnen 1 maand, 88% binnen 1 jaar) en niet-gedefinieerd uitstel van de ingreep (4% per jaar onderging een CEA). Patiënten werden gevolgd tot 5 jaar (gemiddeld 3,4 jaar) na inclusie. Kaplan-Meier-analyses werden verricht op basis van de toegekende behandeling.

Bevindingen: Het risico op beroerte of overlijden binnen 30 dagen na CEA was 3,1% (95% BI: 2,3-4,1). Wanneer de perioperatieve problemen buiten beschouwing werden gelaten, was het 5-jaarsrisico op beroerte voor patiënten die directe CEA kregen toegewezen 3,8 versus 11% voor patiënten waarbij CEA voor onbepaalde tijd werd uitgesteld (winst 7,2% (95% BI: 5,0-9,4), $p < 0,0001$). Deze winst betrof voornamelijk ischemische beroerten in het stroomgebied van de arteria carotis (2,7 versus 9,5%; winst 6,8% (95% BI: 4,8-8,8), $p < 0,0001$) waarvan de helft invaliderend of fataal was (1,6 versus 5,3%; winst 3,7% (95% BI: 2,1-5,2), $p < 0,0001$), zoals ook de helft van de perioperatieve beroerten dat was. Indien de perioperatieve gebeurtenissen en de niet-perioperatieve beroerten gezamenlijk werden beschouwd, was het netto 5-jaarsrisico 6,4 versus 11,8% voor alle beroerten (nettowinst 5,4% (95% BI: 3,0-7,8), $p < 0,0001$), 3,5 versus 6,1% voor fatale of invaliderende beroerte (nettowinst 2,5%

(95% BI: 0,8-4,3), $p = 0,004$), en 2,1 versus 4,2% voor alleen fatale beroerte (nettowinst 2,1% (95% BI: 0,6-3,6), $p = 0,006$). Subgroepspecifieke analyses toonden geen significante heterogeniteit in de perioperatieve risico's of (behoudens het belang van cholesterol) in de lange termijn postoperatieve gunstige effecten. Deze gunstige effecten waren afzonderlijk significant voor mannen en vrouwen. Dit geldt voor een carotisstenose van 70, 80 en 90% op basis van duplexonderzoek, en bij patiënten jonger dan 65 jaar en van 65-74 jaar (maar niet voor patiënten ouder dan 74 jaar, van wie de helft binnen 5 jaar overlijdt aan andere, ongerelateerde, oorzaken). Volledig nakomen van de toegewezen behandeling, dat wil zeggen directe CEA of uitstel van CEA, zou naar verwachting een iets groter verschil hebben opgeleverd in het aantal te opereren patiënten, en dus de nettowinst na 5 jaar. De winst na 10 jaar is onbekend.

Interpretatie: Bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een diameterreductie van 70% of meer van de arteria carotis gemeten met duplex (waarvan veel patiënten aspirine, antihypertensiva, en, vooral de laatste jaren, statines gebruiken), halveert directe CEA het netto 5-jaarsrisico op een beroerte van ongeveer 12 naar ongeveer 6% (inclusief de 3% perioperatieve risico's). De helft van dit gunstige effect na 5 jaar betrof een invaliderende of fatale beroerte. Buiten een onderzoekssetting kunnen factoren zoals een verkeerde selectie van patiënten of mindere chirurgische resultaten deze voordelen echter tenietdoen.

Commentaar:

De Amerikaanse 'asymptomatic carotid atherosclerosis study' (ACAS) heeft met CEA bij asymptomatische carotisstenose een significante reductie van TIA's en niet-invaliderende beroerten aangetoond. De ACST is echter de eerste studie die groot genoeg is en bovendien voldoende follow-up heeft om met CEA bij asymptomatische patiënten met een carotisstenose van 70% of hoger gemeten met duplex, een significante, maar geringe reductie aan te tonen van invaliderende en fatale beroerten. Feitelijk betreft het in deze studie patiënten die gedurende de 6 maanden voor inclusie niet-symptomatisch zijn geweest. Omdat het absolute risico op het krijgen van een beroerte met ongeveer 2% laag is, kan er dus

alleen winst behaald worden door een behandeling met een laag risico.

Door selectie van de verkeerde patiënten, of door iets mindere chirurgische prestaties dan gemeld in de studie, kan het mogelijk positieve effect van CEA gemakkelijk tenietgedaan worden. Hieruit vloeit voort dat vooral patiënten met een laag operatierisico moeten worden geselecteerd, relatief jong met weinig comorbiditeit, en dat de vaardigheden van de chirurg op het niveau van de ACST-chirurgen moeten liggen. In breder perspectief gezien, moet de behandeling van patiënten met een asymptomatische carotisstenose niet ten koste gaan van patiënten met een symptomatische stenose die absoluut gezien een veel groter risico op een invaliderende of fatale beroerte hebben.

Fenytoïnetoxiciteit door fluoropyrimidines (5FU/capecitabine): 3 casussen

Bron: *Brickell K, Porter D, Thompson P. Phenytoin toxicity due to fluoropyrimidines (5FU/capecitabine): three case reports. Br J Cancer 2003;89:615-6.*

Door: *Veldhorst-Janssen NM, Boersma HH, De Krom MC, Van Rijswijk RE. Oral tegafur/folinic acid chemotherapy decreases phenytoin efficacy [Comment on: 1. Brickell K, Porter D, Thompson P. In: Br J Cancer 2003;89:615-6]. Br J Cancer 2004;90:745.*

Interacties tussen fenytoïne en de fluoropyrimidine-derivaten, 5 fluoro-uracil (5FU) en capecitabine, zijn niet goed gedocumenteerd of algemeen herkend. Omdat meer mensen met een belangrijke comorbiditeit in aanmerking komen voor chemotherapie ligt het steeds meer voor de hand dat mensen die eerst fenytoïne toegediend kregen nu fluoropyrimidines krijgen voorgeschreven. Wij presenteren twee casus met een fenytoïne-intoxicatie nadat gestart is met de behandeling met 5-fluoro-uracil/foliumzuur (5FU/FZ) en een derde casus waarbij klinische

fenytoïnetoxiciteit ontstond nadat gestart was met capecitabine (een prodrug van fluoro-uracil dat oraal wordt toegediend).

Commentaar:

Wij hebben het artikel van Brickell *et al.* met aandacht gelezen. Het tegendeel kan echter ook optreden als een oraal 5 fluoro-uracil (5-FU-) derivaat gecombineerd wordt met foliniumzuur. Recent zagen wij een interessante casus met een daling van de fenytoïnespiegel die geassocieerd was met een gelijktijdige orale toediening van tegafur/uracil/calciumfoliniumzuur. Een 53-jarige blanke man met in de voorgeschiedenis een rectumcarcinoom presenteerde zich met verschillende partiële epileptische insulten, met of zonder secundaire generalisatie als gevolg van hersenmetastasen. Hij kreeg palliatieve orale chemotherapie voorgeschreven die bestond uit tegafur/uracil/calciumfoliniumzuur. Voor de epilepsie kreeg hij fenytoïne voorgeschreven. Interactie tussen folinium of foliniumzuur en fenytoïne met als gevolg een daling van de fenytoïnespiegels, is een bekende farmacokinetische interactie.¹ Het is beschreven dat deze interactie al plaatsvindt na een dagelijkse inname van 15 mg foliniumzuur gedurende 2 weken. In andere behandelingsvoorschriften met 5-FU-derivaat en foliniumzuur is de toediening niet meer dan 5 dagen. Deze korte periode is waarschijnlijk niet lang genoeg om een afname in de fenytoïnespiegels te veroorzaken.

De interactie tussen fenytoïne en foliniumzuur is bekend maar wordt minder herkend in nieuwe behandelingsvoorschriften zoals in deze casus. Gebaseerd op de onvoorspelbare effecten van foliniumzuur, met of zonder 5-FU-derivaat, op fenytoïne willen wij pleiten voor het gebruik van anti-epileptica die geen interactie vertonen met chemotherapie, zoals gabapentine of levetiracetam bij patiënten met cerebrale metastasen die epileptische insulten hebben.

Referentie

1. *Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. Ann Pharmacother 1995;29:726-35.*