

275<sup>e</sup> internationale ENMC workshop (Hoofddorp)

Titel: Seronegatieve MG: een update van het model voor diagnose en behandeling

9-11 februari 2024

Organisatoren:

Prof Amelia Evoli (IT)

Dr Lorenzo Maggi (IT)

Prof Jacqueline Palace (UK)

Prof Jan Verschuuren (NL)

Vertaling van dit rapport:

Nederlands: Mr Johan Voerman

Duits: Dr Sarah Hoffmann

Italiaans: Mrs Maya Ucchedu

Spaans: Dr Daniel Natera

Zweeds: Dr Anna Rostedt-Punga

Noors: Prof Nils Erik Gilhus

Deens: Prof John Vissing

Deelnemers:

Prof John Vissing (Denemarken), Dr Anthony Behin (Frankrijk), Dr Sarah Hoffmann (Duitsland), Prof Ulrike Schara-Schmidt (Duitsland), Dr Marta Cheli (Italië), Dr Valentina Damato (Italië), Prof Amelia Evoli (Italië), Dr Lorenzo Maggi (Italië), Dr Renato Mantegazza (Italië), Dr Gregorio Spagni (Italië), Mw Maya Uccheddu (patiëntvertegenwoordiger, Italië), Dr Erik Niks, (Nederland), Dr Annabel Ruiter (Nederland), Dr Martijn Tannemaat (Nederland), Prof Jan Verschuuren (Nederland), Dhr Johan Voerman (patiëntvertegenwoordiger, Nederland), Prof Nils Erik Gilhus (Noorwegen), Dr Jeanine Heckmann (Zuid-Afrika), Dr Elena Cortes - Vicente (Spanje), Dr Daniel Natera (Spanje), Dr Anna Rostedt Punga (Zweden), Dr Bettina Schreiner (Zwitserland), Dr Jackie Palace (VK), Dr Sithara Ramdas (VK), Prof Angela Vincent (VK), Prof Donald Sanders (VS).

ENMC was gastheer voor een groep experts op het gebied van seronegatieve MG (SNMG) van 9-11 februari 2024 in Hoofddorp.

Myasthenia gravis (MG) is een auto-immuunziekte die zich kenmerkt door spierzwakte en -vermoeibaarheid. De symptomen kunnen zich beperken tot alleen de oogspieren maar ook ernstig gegeneraliseerd zijn en zelfs leiden tot levensbedreigende ademhalingsstoornissen. MG wordt veroorzaakt door antilichamen tegen de zenuw-spierovergang, meestal tegen de acetylcholine receptor (AChR, 80-85%) of tegen het Muscle-specific tyrosine kinase (MuSK, 5-6%). Bij 10-15% van de patiënten kunnen geen antilichamen worden aangetoond door de algemeen beschikbare antilichaamtesten. Dat wordt seronegatieve MG genoemd (SNMG). Een snelle herkenning van MG in de kliniek en een zo vroeg mogelijke diagnose zijn onontbeerlijk voor tijdig starten van gerichte behandelingen, die zeer effectief zijn. Deze kunnen de prikkeloverdracht verbeteren en daardoor bij de meeste patiënten de symptomen significant verbeteren.

Over het algemeen wordt de diagnose MG gesteld op basis van typische klinische verschijnselen en symptomen, ondersteund door elektrodiagnostische tests die een storing in de prikkeloverdracht kunnen aantonen en/of door het aantonen van antilichamen in het bloed. Er zijn diverse antilichaamtesten beschikbaar, die allemaal hun eigen gevoeligheid en specificiteit hebben en ook hun eigen specifieke voordelen, beperkingen en beschikbaarheid. Maar zelfs met de meest geavanceerde detectietechniek, zoals “live cell-based assays” (CBA), kunnen bij een klein aantal MG-patiënten soms geen antilichamen worden aangetoond. In die gevallen zijn elektrodiagnostische onderzoeken en, in mindere mate, de reactie op cholinesteraseremmers, zeer bruikbaar om een storing in de prikkeloverdracht aannemelijk te maken. Het blijft echter erg moeilijk de diagnose MG te stellen bij patiënten bij wie geen antilichamen kunnen worden aangetoond. Daarnaast is er een grote kans op verwarren met ziektes die vergelijkbare symptomen hebben, zoals congenitale myasthenie syndromen of mitochondriële myopathieën.

Het kunnen aantonen van antilichamen is ook van groot belang voor de toegang tot innovatieve therapieën die kort geleden beschikbaar zijn gekomen voor de behandeling van MG met AChR-antilichamen, zoals complementremmers en FcRN-blokkers.

Het doel van de ENMC-workshop was om de kennis over de klinische en niet-klinische verschijnselen van SNMG te inventariseren, zoals over de prognose, het natuurlijk beloop van de ziekte en de respons op de behandeling. Daarnaast werd geprobeerd om diagnostische criteria voor SNMG op te stellen en een overzicht te maken van gerichte behandelmethodes voor SNMG. Samenvattend waren de belangrijkste doelen van de workshop:

1. Ontwikkelen van een diagnostisch algoritme (stroomschema);
2. Een overzicht geven van de stand van de kennis over het ziektemechanisme en het beloop van SNMG en een inventarisatie maken van de vragen die in toekomstige studies zouden moeten worden geadresseerd;
3. De nog aanwezige behoeften van de patiënten inventariseren.

De workshop begon met een aantal presentaties waarin de belangrijkste onderwerpen werden aangesneden: de belangrijkste aandachtspunten in SNMG, de klinische karakteristieken waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen SNMG en seropositieve MG en een kritische beschouwing over de vraag of de huidige richtlijnen afdoende zijn om de diagnose SNMG te kunnen stellen.

De volgende presentaties en discussies gingen over de vraag hoe er bij het stellen van de diagnose onderscheid gemaakt kan worden tussen SNMG, congenitale myasthenie en MG op de kinderleeftijd. Aan het eind van de eerste dag lag de aandacht op het perspectief van de patiënten en was er ook een presentatie van de beide patiëntvertegenwoordigers.

Op de tweede dag passeerden veel aspecten van SNMG de revue en waren er levendige discussies tussen de experts. Die gingen o.a. over de testmethoden voor antilichamen, de elektrodiagnostische methoden en andere diagnostische hulpmiddelen. Maar ook over demografische en klinische gegevens over SNMG en over de gebruikelijke immunotherapie en de nieuwe behandelmethoden.

Op de laatste dag, nadat alles nog eens op een rijtje was gezet, ontwikkelden de aanwezige experts een diagnostisch stroomschema voor SNMG met duidelijke adviezen over de te gebruiken antilichaamtests, andere tests en een overzicht van aandachtspunten voor de diagnose van SNMG.

De beschikbaarheid van dit stroomschema zal hoogstwaarschijnlijk bijdragen aan betere diagnosticeren van SNMG en het herkennen van andere diagnoses, zoals congenitale MG of een functionele neurologische stoornis. Uiteindelijk leidt dat weer tot een betere zorg voor de patiënt.

Er werden ook nog projecten voor de toekomst geformuleerd. In eerste instantie betreft dat het verzamelen van meer gegevens over het natuurlijk beloop van SNMG en het effect van verschillende behandelmethodes. Verder zal er een Europese studiegroep over SNMG worden opgezet en zullen de verschillende testmethodes voor antilichamen nader worden geëvalueerd en vergeleken.

Een uitgebreid verslag van de workshop zal worden gepubliceerd in het tijdschrift *Neuromuscular Disorders*.