



### **276e Internationale ENMC workshop:**

**Locatie:** Hoofddorp, Nederland

**Titel:** ENMC aanbevelingen voor een internationale gestandaardiseerde richtlijn met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van patiënten met inspanningsgebonden rabdomyolyse

**Datum:** 15-17 Maart 2024

**Organisatoren:**

Salman Bhai (USA), Pascal Laforet (France), John Vissing (Denmark), Nicol Voermans (The Netherlands)

**Early career researchers:**

N. Kruijt (The Netherlands), Felix Kleefeld (Germany) and Mads Stemmerik (Denmark)

#### **Translations of this report by:**

German by F. Kleefeld

Dutch by N. Kruijt

Danish by John Vissing

English by N. Kruijt

#### **Participants:**

N. Kruijt (The Netherlands- Early-Career Researcher), P. Laforet (France), J. Vissing (Denmark), N. Voermans (The Netherlands), S. Bhai (USA), F. Kleefeld (Germany, Early-Career Researcher), M. Stemmerik (Denmark, Early-Career Researcher), B. Schoser (Germany), G. Siciliano (Italy), R. Quinlivan (United Kingdom), N. Roux-Buisson (France), G. Ravenscroft (Australia), A. Oldfors (Sweden), A. Roos (Germany), F. O'Connor (USA), S. Riazzi (Canada), V. Gupta (USA), T. Liewluck (USA), F. Fatehi (Iran), G. McMahon (Australia, virtually), A. Lucia (Spain, virtually), E. Oates (Australia, virtually), A. Ferreiro (France), F. Sanders (The Netherlands, patient representative), J. Fonville (The Netherlands, patient representative)

#### **Workshop samenvatting**

De 276e ENMC-workshop vond plaats van 15 maart tot 17 maart 2024. In totaal hebben 21 artsen en onderzoekers uit 12 verschillende landen (Australië, Canada, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië, Iran, Nederland, Spanje, Zweden, VK, VS) deelgenomen aan de workshop, evenals twee patiëntenvertegenwoordigers. Het doel van de workshop was om het huidige diagnostisch traject en behandelingsstrategieën te definiëren voor patiënten met inspanningsgebonden rabdomyolyse (IRM). Rabdomyolyse is een massale afbraak van skeletspieren ten gevolge van extreme lichamelijke inspanning, en is potentieel levensbedreigend vanwege het risico op ernstig nierfalen.

Desalniettemin is de exacte definitie van de aandoening nog steeds onderwerp van discussie, wat resulteert in zeer verschillende diagnostische en behandelingsbenaderingen wereldwijd. Daarom moeten eenduidige internationale richtlijnen worden opgesteld.

## Dag 1

In de openingsbijeenkomst van de workshop op vrijdag werd onder de deelnemers geïnventariseerd wat de belangrijkste vragen en kennislacunes over rabdomyolyse zijn. De deelnemers waren het erover eens dat er geen gestandaardiseerde benadering bestaat voor het diagnosticeren en behandelen van de aandoening.

De diagnose wordt gesteld met het meten van bepaalde spierenzymen in het bloed, waaronder creatinekinase (CK). Echter, er is geen consensus over welke CK-niveau binnen de grenzen van normaal vallen, en welk niveau als rabdomyolyse moeten worden beschouwd. Dit is van belang voor een adequate behandeling van mensen met rabdomyolyse. Anderzijds zal een te lage afkapwaarde leiden tot onnodige behandeling van mensen die ook zonder behandeling zouden herstellen. Om dit onderscheid te kunnen maken is een aantal punten opgesteld die helpen om enerzijds het onderscheid te maken tussen een normale reactie op overmatige lichaamsbeweging en anderzijds daadwerkelijke rabdomyolyse. De criteria om de CK-waarde als een **normale reactie** op inspanning te beschouwen zijn:

- I) CK-waarden die minder dan 50 keer de 'bovengrens van normaal' zijn (<10.000 U/L);
- II) Geen van de volgende symptomen aanwezig: spierzwelling, spierzwakte of myoglobine in de urine (d.w.z. cola- of koffiekleurige urine);
- III) De laboratoriumuitslagen tonen geen tekenen van nierschade, of verstoring van zouten in het bloed.

Tevens werden verschillende risicofactoren voor de aandoening besproken, zoals bepaalde typen sport, omgevingsfactoren, maar ook genetica en (erfelijke) ziekten. Specifieke ziekten die rabdomyolyse kunnen veroorzaken zijn o.a. ziekten die leiden tot verstoring in de glycogeenopslag (bijv. de ziekte van McArdle), vetzuuroxidatiestoornissen en een spectrum aan mitochondriale ziekten. Er werd ook benadrukt dat patiënten die lijden aan spierdystrofieën (bijv. Limb Girdle Muscular Dystrophy, of Duchenne Dystrophy) een hoger risico lopen op het ontwikkelen van rabdomyolyse. Bovendien werden zeldzame gevallen van rabdomyolyse bij kinderen besproken, waarbij werd gefocust op twee erfelijke genetische oorzaken in de *RYR1*- en *LPIN1*-genen, die een spectrum van symptomen veroorzaken, waaronder ernstige rabdomyolyse.

## Dag 2

Op zaterdag bespraken de deelnemers hoe artsen momenteel ERM diagnosticeren. Voorafgaand aan de workshop is er een internationale enquête onder 60 specialisten verspreid, waarvan de resultaten werden besproken. De resultaten toonden aan dat verschillende landen zeer verschillende benaderingen hebben voor rabdomyolyse, dus de discussie richtte zich op het formuleren van zeer duidelijke criteria voor een diagnose. Vervolgens deelden twee patiënten/patiënten vertegenwoordigers hun verhaal en ervaring, waaronder de vader van een jonge atleet die stierf aan een hitteberoerte (lichaamstemperatuur >40.5°C in combinatie met neurologische symptomen). Hitteberoerte en rabdomyolyse zijn twee aandoeningen die vaak samen voorkomen, en daarom werd er gedurende de workshop ook stilgestaan bij hittegerelateerde aandoeningen zoals hitteberoerte. Een tweede vertegenwoordiger deelde zijn verhaal over rabdomyolyse, eveneens gepaard met een hitteberoerte, tijdens een marathon. De patiëntenvertegenwoordigers benadrukten het belang van het verkrijgen van betrouwbaardere informatie, begeleiding en psychologische ondersteuning. Dit werd ook in één van de presentaties uitgelicht op basis van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek: veel patiënten met

rabdomyolyse en/of hitteberoerte uitten een duidelijke wens dat frequenter follow-up nuttig zou zijn geweest voor hun herstelproces; niet alleen fysiek, maar ook mentaal.

De daaropvolgende sessies richtten zich op nieuwe genetische tests en procedures die artsen zouden kunnen helpen bij het diagnosticeren van een mogelijke genetische oorzaak voor rabdomyolyse. Er werd benadrukt dat de genen die zijn opgenomen in de genetische analyse van rabdomyolyse gestandaardiseerd zouden moeten worden. De rol van spierbiopsie in het diagnostische proces kan nuttig zijn in specifieke gevallen, maar tegenwoordig zou een genetische test de eerste stap moeten zijn in de diagnostiek van een mogelijk onderliggende aandoening die het risico op rabdomyolyse vergroot.

Een arts van het Amerikaanse leger besprak hoe rabdomyolyse niet alleen atleten treft, maar ook een belangrijk probleem is onder militair personeel. De onderzoeksgroep die betrokken is bij het Amerikaanse leger onderzocht hoe intense lichaamsbeweging en hitte het risico op rabdomyolyse kunnen vergroten. Een belangrijk punt is dat militairen een verhoogd risico lopen op rabdomyolyse vanwege de omstandigheden waarin zij trainen. Daarnaast is een belangrijk aspect het perspectief van de bedrijfsgeneeskunde om te proberen te voorkomen dat militaire uitvallen en hun werk niet meer kunnen beoefenen.

Tot slot werd besproken hoe mensen met rabdomyolyse na herstel kunnen worden ondersteund. Allereerst het fysieke aspect, dat belangrijk is omdat er een risico bestaat op het ontwikkelen van een tweede rabdomyolyse als individuen te snel beginnen met het oppikken van hun dagelijkse activiteiten of sport. Daarnaast werd aandacht geschonken aan het mentale aspect, omdat veel mensen die rabdomyolyse hebben doorgemaakt op lange termijn aangeven last te hebben van de angst om het nogmaals te ontwikkelen, hetgeen tot veel belemmeringen leidt in alledaagse activiteiten. Het begeleiden en opvolgen van patiënten is een belangrijk onderwerp dat meer aandacht vereist in de klinische praktijk.

### Dag 3

Op zondag werkten de deelnemers samen om de hiaten in de kennis over rabdomyolyse samen te vatten, als uitgangspunt voor discussie om een richtlijn te ontwikkelen. Er werd geconcludeerd dat allereerst de definitie van IRM eenduidig moet zijn, zoals op dag 1 geformuleerd. Daarnaast is een belangrijk punt dat artsen goed moeten nagaan bij welke patiënten aanvullend onderzoek moet worden gedaan naar een onderliggende aandoening (zoals een spierziekte) die het risico op rabdomyolyse verhoogd. Ook moet er aandacht worden geschonken aan het begeleiden van patiënten na het doormaken van rabdomyolyse.

De definitieve (wetenschappelijke) samenvatting van de afspraken die zijn gemaakt gedurende de workshop, zal worden gepubliceerd in het medisch tijdschrift *Neuromuscular Disorders*.