



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Inclusion body myositis : a nationwide study

Badrising, U.A.

Citation

Badrising, U. A. (2006, September 20). *Inclusion body myositis : a nationwide study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4567>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4567>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en discussie

APPENDIX A

Na 1978, nadat inclusion body myositis (IBM) algemeen erkend was als aparte ziekte entiteit, werd de ziekte gaandeweg beschouwd als een langzaam progressieve gemengd inflammatoire en degeneratieve myopathie van de oudere, vooral van de man, die gepaard gaat met proximale en distale spierzwakte en het ontbreken van een aanhoudende verbetering bij anti-inflammatoire behandeling. Bij de aanvang van dit onderzoek waren epidemiologische gegevens schaars, werden klinische verschijnselen niet als voldoende onderscheidend beschouwd om van voldoende nut te zijn bij het stellen van een zekere diagnose, was de etiologie van IBM onduidelijk, waren er controverses ten aanzien van de rol van auto-immuun mechanismen, en waren de mogelijke effecten van zeer langdurige immunosuppressieve behandeling niet onderzocht.

SAMENVATTING

Allereerst beschreven wij een onderzoek naar de prevalentie van IBM in Nederland (hoofdstuk II). Op 1 juli 1999 werd deze geschat op minstens 4,9 patiënten per miljoen inwoners, met grote provinciale verschillen (0-12 patiënten/miljoen inwoners) en waarbij mannen tweemaal zo vaak waren aangedaan als vrouwen. Vanaf de periode rond 1980 volgde de incidentie een stijgende trend. De "patient's delay" was gelijk voor beide geslachten, maar de "doctor's delay" was langer voor vrouwen. De meest frequent gestelde incorrecte diagnoses voorafgaande aan de diagnose IBM waren polymyositis en motor neuron ziekte. De leeftijd bij overlijden van een kleine groep IBM patiënten was vergelijkbaar met die van de gemiddelde Nederlander.

Het onderzoek naar de klinische verschijnselen en het klinische beloop van IBM (hoofdstuk III) was in de eerste plaats gericht op de manier waarop de ziekte zich retrospectief gezien ontwikkelde vanaf de eerste klacht tot het moment van het dwarsdoorsnede onderzoek. Op dat moment werden klachten, symptomen, functie schalen en de serum creatinine kinase (sCK) activiteit bepaald om zo in tweede instantie de min of meer typische kenmerken van de ziekte te kunnen (her)beoordelen. Bij de patiënten in dit onderzoek debuteerde de ziekte na het veertigste levensjaar. De eerste klachten konden, vooral bij mannen, worden toegeschreven aan zwakte van de quadriceps en minder vaak aan zwakte van de vingerflexoren en de faryngeale spieren. De spierzwakte was progressief, waarbij de snelheid van progressie een grote intra- en interindividuele spreiding toonde. De manier waarop zwakte zich van de ene spiergroep naar de andere verspreidde verliep niet volgens een consistent patroon. De ziekteprogressie was sneller bij een ziekte debuut boven de leeftijd van 56 jaar dan daaronder. Volledige rolstoelafhankelijkheid was zeldzaam en het gebruik van de rolstoel had vooral tot doel vallen te voorkomen. Patiënten hoefden hun baan niet op te geven als gevolg van hun ziekte en hadden relatief gunstige scores op functieschalen. Contracturen werden frequent gevonden, vooral extensiecontracturen aan de vingers, maar bleken in het geval van de vingers van nut te zijn bij het gebruik van diezelfde verzwakte vingers. Wij vonden een vrij consistent patroon van spierzwakte verdeling: ventrale spiergroepen waren meer aangedaan dan dorsale, en gordelspierspiers waren het meest gespaard.

Laag frequente repetitieve stimulatie werd toegepast om de functie van de neuromusculaire synaps te onderzoeken (hoofdstuk IV). Een abnormaal decrement van de samengestelde spieractiepotentiaal werd niet gevonden, zodat wij geen aanwijzingen vonden voor een afwijkende neuromusculaire transmissie.

Bij onze IBM patiënten werd een opvallend groot aantal bijkomende auto-immuunziekten geconstateerd (hoofdstuk V). Patiënten met IBM hadden daarnaast, vergeleken met controle personen, een hoge frequentie van antigenen uit het tot auto-immuunziekte predisponerend HLA-A1-B8-DR3-DR52-DQ2 complex. Deze hoge frequentie kon worden toegeschreven aan IBM alleen, en niet aan de aanwezigheid van (andere) auto-immuunziekten. De aanwezigheid van het HLA-A1 antigeen was geassocieerd met een eerder debuut van de klachten. HLA-DR53 was vrijwel afwezig bij IBM patiënten.

Tenslotte werd een gerandomiseerde placebo gecontroleerde klinische trial beschreven (hoofdstuk VI) waarbij patiënten gedurende bijna een jaar werden behandeld met methotrexaat (MTX) per os of een placebo om de tolerantie voor MTX en de mogelijke effectiviteit van MTX als vertrager of stabilisator van het ziekteproces te bepalen. Gezien het hoge percentage uitvallers werd MTX slecht verdragen. Daarbij kon geen belangrijk effect op de ziekte progressie worden gemeten, hoewel de sCK activiteitswaarden afnamen bij behandeling met MTX, maar niet in de placebogroep.

DISCUSSIE

De exacte prevalentie van IBM is niet bekend. Epidemiologische gegevens zijn nodig om inzicht te krijgen in de problemen die zich voordoen bij het tot stand komen van de diagnose. Ook zijn zij nuttig bij het onderzoek naar de pathogenese van de ziekte. Tenslotte zijn zij onmisbaar om de haalbaarheid van elke therapeutische trial in te kunnen schatten. Dit geldt te meer voor een relatief nieuwe en dus onvoldoende omschreven ziekte-entiteit. Met onze onderzoeksmethoden konden wij een schatting maken van de minimale prevalentie van IBM in Nederland (hoofdstuk II). Het toenemende aantal gediagnosticeerde patiënten in de laatste decaden, de regionale verschillen in prevalentie, en het niet onaanzienlijke “doctor’s delay” bij het stellen van de diagnose suggereren een onderschatting van de werkelijke prevalentie. De geconstateerde stijgende incidentie van IBM weerspiegelt waarschijnlijk de toenemende bekendheid met de ziekte onder vooral neurologen en pathologen, die leidt tot het eerder stellen van de juiste diagnose of reviseren van een foute diagnose. Een bijkomende, doch beperkte factor in de stijgende incidentie kan de toenemende vergrijzing van de Nederlandse bevolking zijn, omdat IBM vaker voorkomt op oudere leeftijd. Het vaststellen van de diagnose op grond van histopathologische criteria, waarbij uiteraard ook “sampling error” kan voorkomen, draagt vermoedelijk bij aan een onderschatting van de frequentie van IBM, aangezien er bij de screening van onze onderzoekspopulatie veel patiënten waren met een voor de ziekte suggestief klinisch beeld die niet voldeden aan alle afgesproken histopathologische criteria. Omdat op basis van prevalentie gegevens aangenomen wordt dat de frequentie van auto-immuunziekten de laatste decaden aan

het stijgen is zouden onder andere ook onbekende omgevingsfactoren een rol kunnen spelen.⁹³ Tot op heden blijven de enige beschikbare prevalentie cijfers die van Gothenburg (33×10^{-6} inwoners),⁴⁴ die van dit onderzoek in Nederland ($\geq 4,9 \times 10^{-6}$ inwoners) en later gepubliceerde cijfers uit West Australie ($9,3 \times 10^{-6}$ inwoners)⁹⁴ en Connecticut ($10,7 \times 10^{-6}$ inwoners).⁶⁰ Merkwaardigerwijs worden in het laatste onderzoek met een retrospectieve observatie periode van acht jaar geen sterftegevallen vermeld zodat het vermoeden rijst dat hiervoor niet gecorrigeerd is.

Op basis van de beschikbare gegevens kan een stijgende prevalentie in de richting van de poolcirkels niet worden uitgesloten en daarom blijven prevalentie gegevens uit (sub)tropische regionen en over niet-kaucasische populaties interessant. Het vaker vóórkomen van de ziekte bij mannen blijft opmerkelijk. De langere duur tot het stellen van de diagnose bij vrouwen in vergelijking tot mannen is eveneens bijzonder, daar vrouwen in het algemeen eerder geneigd zijn zich bij klachten te wenden tot een arts.⁹⁵ Een factor hierbij kan zijn dat vrouwen met IBM vaker debuteran met lastiger te interpreteren klachten, zoals problemen met doorslikken of subtiele zwakte van de handen, die wellicht eerder worden toegeschreven aan de leeftijd. De meeste mannen daarentegen debuteran met quadriceps zwakte; daar komt bij dat een groot deel van hen nog tussen de 40 en 50 jaar oud is (hoofdstuk III). Tenslotte is atrofie beter zichtbaar bij mannen dan bij vrouwen ten gevolge van de verschillen in ratio van spiermassa versus subcutaan vet tussen mannen en vrouwen.

Uit ons onderzoek blijkt dat IBM patiënten een bijzondere verdeling van de spierzwakte hebben: ventrale spieren zijn meer en vaker aangedaan dan dorsale terwijl de gordelregio relatief gespaard blijft. Wij hebben geen verklaring voor deze verdeling. Functioneel zijn ventrale spieren vaak meer onderhevig aan verlenging tijdens actieve aanspanning zoals de quadriceps bij het aflopen van een helling of trap of de voetheffers bij iedere stap; voor de armen is deze overweging niet evident. Dergelijke rek is wel eens verondersteld schade aan de spier toe te brengen.⁹⁶

Duidelijk mag zijn dat het stellen van de diagnose IBM lastig is, vooral in de beginfase, waarin "typische" klinische aanwijzingen kunnen ontbreken of niet herkend worden. Het uitzonderlijk vaak aangedaan zijn van de vinger- en polsflexoren is opvallend, maar niet typisch, daar dit fenomeen ook frequent wordt aangetroffen bij bijvoorbeeld myotone dystrofie. Toch kan gezegd worden dat de aanwezigheid van zwakte van de vingerflexoren in de context van sporadisch voorkomen, gevorderde leeftijd en trage, vaak asymmetrische progressie een sterk argument is voor de diagnose IBM. Dit argument wordt nog versterkt door het tevens voorkomen van zwakte van vooral ventraal gelegen spieren.

De aanwezigheid van het HLA-A1 antigeen was gerelateerd aan een vroeger debuut van de klachten (hoofdstuk IV). Bij een jongere debuutleeftijd was de snelheid van de ziekte progressie in dit onderzoek lager (hoofdstuk III). Het is daardoor aannemelijk geworden dat het HLA systeem niet alleen een rol speelt bij de ontvankelijkheid voor de aandoening, maar ook via het HLA-A1 op indirecte wijze de snelheid van progressie beïnvloedt.

Een van de factoren die een rol spelen bij de spiervessel destructie lijkt een cytotoxische reactie gemedieerd door CD8-positieve T cellen, hoewel antigenen verantwoordelijk

voor dit proces tot op heden niet zijn gevonden. Het feit dat IBM, net als veel auto-immuunaandoeningen, is geassocieerd met HLA-B8-DR3 plus het feit dat IBM vaak vergezeld wordt door (andere) auto-immuunaandoeningen vormen een verdere steun voor het concept dat IBM een immuungemedieerde aandoening zou zijn.

Op grond van neurofysiologisch onderzoek is aannemelijk geworden dat de neuromusculaire overgang geen belangrijke rol speelt bij de spierzwakte van IBM patiënten (hoofdstuk V).

Het gezegde van vele IBM patiënten “ik ben zwak, maar niet ziek” werd onderstreept door de problemen die ondervonden werden bij de klinische trial (hoofdstuk VI). Veel patiënten vonden zelfs maar geringe bijwerkingen niet opwegen tegen het vooruitzicht van een mogelijke vertraging van de ziekte progressie. Het aantal patiënten dat de behandeling staakte was dan ook veel hoger dan in vergelijkbare trials bij reumatoïde artritis,⁹⁰ een ziekte waarbij patiënten als regel pijn of malaise ervaren, of beide. Na afronding van onze trial werden twee andere interventiestudies gepubliceerd. De eerste, een open, gerandomiseerde “pilot study” bij 11 patiënten met een follow-up van 12 maanden, waarbij MTX (7,5 mg/week) werd vergeleken met hetzelfde regime MTX voorafgegaan door een zevendaagse behandeling met anti-T-lymfocyt immunoglobuline (ATG), toonde een toename in de gemiddelde spierkracht in de ATG-MTX groep ($n = 6$) met 1.4%, terwijl de MTX groep ($n = 5$) met 11.1% achteruit ging. De sCK activiteit daalde in de ATG-MTX groep na een week maar bleef onveranderd in de MTX groep.⁹⁷ De auteurs achtten een vervolgonderzoek met ATG zinvol. De verslechtering in hun MTX groep was groter dan in ons onderzoek. De geringe omvang van de groepen, de andere samenstelling van de somscore (waaronder verschillen in type myometer, aantal en aard van de gekozen spiergroepen, aantal onderzoekers) voor de spierkracht en “bias” ten gevolge van het open karakter van de studie maken vergelijking met onze studie moeilijk. Ook was de dosis MTX mogelijk onvoldoende om ontsteking te remmen gezien de onveranderde sCK activiteit. Een andere placebogecontroleerde gerandomiseerde “pilot study” bij 30 patiënten toonde geen verschil in spierkracht aan tussen de groepen na zes maanden behandeling met beta-interferon-1a (60 microgram IM/week) of placebo.⁹⁸ Een open gecontroleerde studie met etanercept bij negen patiënten gedurende een gemiddelde onderzoeksperiode van 17 maanden resulteerde niet in een significant verschil in totale spierkracht somscores.

Hoe komt het dat MTX in ons onderzoek niet resulteerde in een toename van kracht of vertraging van progressie? Hierover is geen eenduidige uitspraak te doen, maar er zouden zowel patiënt- als medicamentgerelateerde redenen kunnen zijn. Zwakke spieren waarvan een groot deel van de spiervezels verdwenen is, zijn uiteraard minder in staat tot substantiële regeneratie. In dit onderzoek, met een gemiddelde ziekte duur van ten minste negen jaar, is daardoor waarschijnlijk alleen een merkbaar effect te verwachten in spieren met actieve ontsteking, maar slechts beperkt verval. De trend van spierkracht afname veranderde in de richting van stabilisatie bij behandeling met hogere doses MTX in het tweede deel van het onderzoek. Dit zou kunnen betekenen dat wij te lang met te lage initiële doses behandeld hebben. Ook als hogere doses effectief zouden zijn, is het maar de vraag of de patiënten deze doses verdragen en of het effect klinisch relevant zou zijn.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

In de komende tijd zouden interventiestudies gedaan moeten worden op het moment dat het te verwachten effect nog optimaal is en dus niet verdoezeld wordt door uitgebreid spierverval. Hiervoor is een vroege diagnose onmisbaar. Om interventie studies van een kortere duur te kunnen doen met een goede “power” zijn grotere patiënten populaties nodig. Door de diagnose in een vroeg stadium te stellen kan bovendien het natuurlijk ziektebeloop prospectief worden vervolgd. Om de diagnose op grote schaal vroeg te kunnen stellen is consensus nodig over nieuwe criteria. Die criteria zouden om pragmatische redenen in eerste instantie een klinische, niet een pathologische, insteek moeten hebben.

De noodzaak van nieuwe criteria voor prospectief onderzoek wordt duidelijk uit onze studie: 21 patiënten, grofweg een kwart van het totale aantal, die het klinische beeld vertoonden van IBM, kregen niet de diagnose als gevolg van het ontbreken van één of meerdere afgesproken histopathologische criteria. Wij hebben het sterke vermoeden dat de door ons gebruikte criteria onvoldoende sensitief waren.

De rol van de patholoog zal waarschijnlijk veranderen, waarbij de histopathologie gaat dienen ter ondersteuning van de diagnose, maar niet meer als het obligaat diagnosticum. Desondanks zal histopathologisch onderzoek wel een belangrijke rol blijven spelen bij het onderzoek voor de pathogenese van de aandoening.

De discussie over de vraag of IBM een immuungemedieerde, en dus potentieel behandelbare ziekte is, of een degeneratieve, op de ziekte van Alzheimer gelijkende, en dus niet of nauwelijks beïnvloedbare ziekte, lijkt zich meer te verplaatsen in de richting van de eerste optie. Recent onderzoek^{99,100} steunt het concept van immuungemedieerde en stressgerelateerde verstoring van de eiwitsynthese in de spiervezel. Dit zou kunnen betekenen dat een zeer specifieke immunologische interventie tot de mogelijkheden van therapie blijft behoren.

APPENDIX A