



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Symptomatic treatment of myasthenia gravis and its role in the era of emerging immunomodulatory treatments

Remijn-Nelissen; L.

Citation

Symptomatic treatment of myasthenia gravis and its role in the era of emerging immunomodulatory treatments. (2026, September 3). *Symptomatic treatment of myasthenia gravis and its role in the era of emerging immunomodulatory treatments.* Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309162>

Version: 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/1887/4309162>

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

Nederlandse samenvatting

Het doel van dit proefschrift was om een overzicht te geven van het behandellandschap voor patiënten met myasthenia gravis (MG), waarbij deel I zich richtte op bestaande en nieuwe symptomatische behandelingen en deel II op immuunmodulerende therapieën en de huidige toepassing daarvan in de klinische praktijk.

Deel I: Symptomatische behandeling

Hoofdstuk 2 beschrijft een uitgebreide literatuurstudie naar symptomatische behandelingen voor MG. Deze therapieën grijpen direct aan op de neuromusculaire overgang, hoewel voor bepaalde geneesmiddelen, zoals sympathicomimetica, het precieze werkingsmechanisme nog onduidelijk is.

Er worden drie hoofdgroepen van momenteel beschikbare behandelingen beschreven: acetylcholinesteraseremmers, kaliumkanaalblokkers en sympathicomimetische middelen. Acetylcholinesteraseremmers zoals pyridostigmine en ambenoniumchloride versterken de cholinerge transmissie door de afbraak van acetylcholine in de neuromusculaire overgang te remmen. Volgens nationale en internationale richtlijnen wordt pyridostigmine algemeen aanvaard als de hoeksteen van de symptomatische behandeling van MG. Dit is gebaseerd op observationele studies, waarvan de vroegste dateren uit het midden van de jaren 1930, evenals op tientallen jaren klinische ervaring. Er is echter geen gerandomiseerde klinische studie die de effectgrootte heeft gekwantificeerd, en een systematische evaluatie van het bijwerkingenprofiel ontbreekt. Hierdoor blijft het moeilijk om pyridostigmine te positioneren ten opzichte van andere symptomatische behandelingen. De rol van kortwerkende kaliumkanaalblokkers (bijv. amifampridine), die de afgifte van acetylcholine verhogen door de presynaptische actiepotentiaal te verlengen, evenals sympathicomimetische middelen (bijv. efedrine, salbutamol, terbutaline), blijft onduidelijk vanwege het ontbreken van robuuste vergelijkende studies.

Naast de momenteel beschikbare behandelingen worden drie experimentele behandelingen besproken: CLC-1-chloridekanaalremmers, fast-skeletal muscle troponine-activatoren en antisense-oligodeoxynucleotiden. De laatste twee worden niet langer actief ontwikkeld, wat hun toekomstige klinische toepasbaarheid beperkt. CLC-1-chloridekanaalremmers lijken veelbelovend, met mogelijk minder bijwerkingen dan de huidige standaardtherapie. Hopelijk zullen fase-III-studies meer inzicht geven in hun werkzaamheid en helpen hun rol in de symptomatische behandeling van MG-patiënten verder te verduidelijken.

In **hoofdstuk 3** hebben we de effectiviteit en bijwerkingen van pyridostigmine in kaart gebracht in een cross-sectioneel onderzoek. De gegevens werden verzameld van 410 van de 642 uitgenodigde patiënten die deelnamen aan het Nederlands-Belgische myasthenie-

register. Met behulp van een dynamische, speciaal voor deze studie ontwikkelde vragenlijst werden effectiviteit, bijwerkingen en het netto klinisch voordeel geëvalueerd. Bijna alle patiënten rapporteerden dat zij pyridostigmine op enig moment tijdens het ziektebeloop hadden gebruikt, waarbij ongeveer twee derde (62%) het middel bleef gebruiken. Het gerapporteerde netto voordeel en de effectiviteit waren matig, terwijl bijwerkingen frequent werden gemeld. Van alle patiënten die op dat moment pyridostigmine gebruikten, rapporteerde 91% ten minste één bijwerking, vergeleken met 54% in de controlegroep. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren gastro-intestinale klachten (winderigheid, diarree en buikkrampen), vaker plassen, spierkrampen, wazig zien, overmatig zweten, toegenomen speekselvloed, licht gevoel in het hoofd en griepachtige klachten. Bijwerkingen werden door 26% van de respondenten genoemd als de belangrijkste reden om met pyridostigmine te stoppen. Factoren die geassocieerd waren met het staken van pyridostigmine waren mannelijk geslacht en de aanwezigheid van MuSK-antilichamen.

In **hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5** beschrijven we de resultaten van IMPACT-MG, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-overstudie waarin de effectiviteit en kosteneffectiviteit van pyridostigmine werden onderzocht (deel één), gevolgd door een tweede randomisatie om de effectiviteit en veiligheid van amifampridine in combinatie met pyridostigmine te evalueren (deel twee) bij patiënten met AChR MG.

De bevindingen van deel één van IMPACT-MG worden beschreven in **hoofdstuk 4**. Negentien deelnemers werden behandeld in twee behandelperioden van vijf dagen, gescheiden door een wash-outperiode van twee dagen. De deelnemers kregen pyridostigmine gevolgd door placebo, of dezelfde behandelingen in omgekeerde volgorde. Alle deelnemers gebruikten vóór inclusie reeds chronisch pyridostigmine, waarbij de tijdens de studie gebruikte dosering identiek was aan de gebruikelijke dosering voorafgaand aan de studie.

Het primaire eindpunt was het verschil in de MGII-score, een gevalideerde maat voor de ernst van MG, tijdens het gebruik van pyridostigmine in vergelijking met placebo. Secundaire uitkomstmaten waren de MG-ADL en QMG ter evaluatie van de effectiviteit, de MG-QoL15r ter beoordeling van kwaliteit van leven en de TSQM-9 ter evaluatie van behandeltevredenheid. Bijwerkingen werden systematisch geregistreerd en daarnaast werd een economische evaluatie uitgevoerd vanuit zowel maatschappelijk als zorgperspectief.

Behandeling met pyridostigmine resulteerde in een verbetering van de MGII-score met -5.3 punten ten opzichte van placebo. Ook op alle secundaire eindpunten werd een gunstig effect van pyridostigmine gezien (QMG -1.4 punten, MG-ADL -1.2 punten, MG-QoL15r -2 punten, and TSQM-9 7.2 punten). Bijwerkingen traden vaker op tijdens behandeling met pyridostigmine dan tijdens placebo, waarbij vermoeidheid en winderigheid het meest frequent werden gerapporteerd. In de kosten-utiliteitsanalyse ging behandeling met pyridostigmine gepaard met lagere jaarlijkse zorgkosten en maatschappelijke kosten,

evenals met een jaarlijkse toename van QALY's, vergeleken met behandeling zonder pyridostigmine. Daarnaast was de kans op kosteneffectiviteit bij een willingness-to-pay threshold van €20.000 per QALY hoog, zowel vanuit maatschappelijk als vanuit zorgperspectief.

In **hoofdstuk 5** presenteren we de bevindingen van het tweede deel van IMPACT-MG, waarin de toevoeging van amifampridine aan behandeling met pyridostigmine werd geëvalueerd. Amifampridine is een presynaptische kaliumkanaalblokker die de actiepotentiaal verlengt en daarmee de afgifte van acetylcholine in de synaptische spleet versterkt. Het middel wordt voornamelijk gebruikt bij patiënten met het Lambert-Eaton myastheen syndroom en congenitaal myastheen syndroom. Het gebruik bij AChR-MG is verondersteld, maar tot op heden niet onderzocht in gerandomiseerde gecontroleerde studies.

Om in aanmerking te komen voor deelname aan deel twee moesten patiënten ofwel deel één van de studie hebben voltooid, ofwel er niet in zijn geslaagd de tweedaagse wash-outperiode voorafgaand aan randomisatie in deel één te voltooien. In totaal werden twintig patiënten gerandomiseerd naar één van drie behandelsequenties, die elk bestonden uit drie behandelperioden van vijf dagen, gescheiden door een wash-outperiode van twee dagen. Tijdens deze behandelperioden werden patiënten met ofwel 30 mg amifampridine, 60 mg amifampridine, of placebo behandeld. Als primaire en secundaire uitkomsten voor effectiviteit en veiligheid werden dezelfde uitkomstmaten gebruikt als in deel één. Daarnaast werd een farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) substudie uitgevoerd om PK-parameters te analyseren en mogelijke dosis-responsrelaties te evalueren.

Op de primaire uitkomstmaat (MGII-score) bedroeg het gemiddelde verschil ten opzichte van placebo -1 punt voor amifampridine 30 mg en -1.7 punten voor amifampridine 60 mg. De secundaire effectiviteitsuitkomstmaten toonden, net als de primaire uitkomstmaat, geen statistisch significante verschillen. Daarentegen traden bijwerkingen vaker op tijdens behandeling met amifampridine. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren paresthesieën, vermoeidheid, verdoofd gevoel, duizeligheid en slaapstoornissen. In drie gevallen waren de tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen ernstig genoeg om amifampridine te staken. In de PK/PD-substudie werden geen associaties gevonden tussen de gemiddelde steady-state AUC_t en C_{max} en de primaire uitkomstmaat.

Part II: Immuunmodulerende behandelingen

In **hoofdstuk 6** beschrijven we een overzicht van de huidige behandelpatronen in Nederland binnen verschillende subgroepen van MG-patiënten gedurende het ziektebeloop. Hiervoor analyseerden wij longitudinale gegevens van volwassen patiënten die waren opgenomen in het Nederlands-Belgische Myasthenia Register. Patiënten werden gestratificeerd op basis van leeftijd bij ziekteaanvang (≤ 50 jaar als early-onset MG [EOMG] en > 50 jaar als late-onset

MG [LOMG]) en op basis van antistofstatus (AChR, MuSK en seronegatief). In het eerste jaar na diagnose startte de meerderheid van de patiënten met pyridostigmine (93%), en na vijf jaar gebruikte ongeveer twee derde dit middel nog steeds. Daarnaast laat deze studie zien dat een aanzienlijk deel van de patiënten tien jaar na het begin van de ziekte afhankelijk is van corticosteroïden (30–40%). Verder rapporteerde ongeveer een derde van de patiënten het gebruik van intraveneuze immunoglobulinetherapie op enig moment tijdens het ziektebeloop, en werd 16% van de patiënten behandeld met plasmaferese.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we onze klinische ervaring met zestien patiënten met refractaire MG die werden behandeld met efgartigimod, een FcRn-blokker, in een retrospectieve cohortstudie. Een gunstige uitkomst werd gedefinieerd als óf een klinisch relevante verbetering op ten minste twee uitkomstmaten (MG-ADL, QMG of MGC), óf het staken van prednisolon, een dosisreductie van prednisolon van >10 mg per dag, of het stoppen van chronische plasmaferese of IVIg, zonder gebruik van noodmedicatie. Bij 56% van de patiënten werd bij de laatste evaluatie een gunstige uitkomst vastgesteld. Bovendien werd bij 80% van de patiënten de MG-gerelateerde behandeling (prednisolon, azathioprine, plasmaferese en IVIg) verminderd ten opzichte van de situatie vóór start van efgartigimod. Alle patiënten weken af van het behandelingschema zoals toegepast in de ADAPT-studie (één infusie per week gedurende vier weken, gevolgd door een variabel interval tot de volgende behandelcyclus) en kregen toedieningen met intervallen van één, twee of drie weken.