

Richtlijn

Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis

Colofon

Richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis

ISBN 90-8523-043-8

© 2005, Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Postbus 20050, 3502 LB UTRECHT

Tel.: +31 (0) 30 282 33 43

Fax: +31 (0) 30 280 38 79

Website: www.neurologie.nl

© 2005, ISNO

Lt. Gen. van Heutzlaan 6, 3743 JN Baarn

Tel.: +31 (0) 35 548 04 85

Fax: +31 (0) 35 548 04 99

Website: www.isno.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

E-mail: zuiden@zuidencomm.nl

www.richtlijnonline.nl



De richtlijn 'Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis' is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.



De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) vertegenwoordigt de neurologen die in Nederland het vak neurologie beoefenen. De NVN heeft, gemeenschappelijk met de door haar vertegenwoordigde neurologen, in het komende decennium als belangrijkste taak: het bewaken, het bevorderen en het optimaliseren van de vakinhoudelijke kwaliteit van zorg voor mensen met aandoeningen van het zenuwstelsel of van spieren.



ISNO (www.isno.nl)

Het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) stelt zich ten doel de samenwerking tussen neuromusculaire onderzoekers te bevorderen en de instelling van leerstoelen voor neuromusculair onderzoek te stimuleren. Sinds de oprichting in 1993 is de achterban gegroeid tot 156 onderzoekers. Het Prinses Beatrix Fonds maakt de meeste ISNO-activiteiten financieel mogelijk.

Richtlijn

Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis

Organisatie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek

In samenwerking met

Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Nederlandsche Internisten Vereeniging
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Revalidatie en Fysische Geneeskunde
Nederlands Paramedisch Instituut
Vereniging Spierziekten Nederland
Reumapatiëntenbond

Met ondersteuning van

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In het kader van het programma 'Medisch Specialistische Richtlijnontwikkeling'
van de Orde van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Voorwoord	9
Stroomdiagrammen	11
Overzicht van conclusies en aanbevelingen	13
1 Inleiding	31
1.1 Onderwerp	31
1.2 Doelgroep en doelstelling	31
1.3 Uitgangsvragen	32
1.4 Wetenschappelijke onderbouwing	32
2 Definities, pathogenese en epidemiologie	35
2.1 Definities	35
2.2 Pathogenese	37
2.3 Incidentie en prevalentie	38
2.3.1 Korte geschiedenis	38
2.3.2 Epidemiologie	38
2.3.3 Incidentie van idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM)	39
2.3.4 Incidentie van juveniele dermatomyositis (DM)	39
2.3.5 Prevalentie van sporadische 'inclusion body'-myositis	40
2.4 Risicofactoren	41
2.4.1 Relatie met sekse en leeftijd	41
2.4.2 Geografische en sociaal-economische factoren	42
2.4.3 Risico op het ontwikkelen van een maligniteit	42
2.4.4 Associatie met inflammatoire bindweefselziekten	43
3 Diagnostiek van volwassenen	47
3.1 Diagnostische criteria	47
3.2 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen	47
3.2.1 Dermatomyositis	47
3.2.2 Polymyositis (PM)	55
3.2.3 Sporadische 'inclusion body'-myositis	56
3.3 Aanvullende diagnostiek	58
3.3.1 Pathologie	58
3.3.2 Beeldvorming	69
3.3.3 Serologie	71
3.3.4 Biochemie	74
3.3.5 Elektromyografie	75

4	Behandeling van volwassenen	79
4.1	Criteria voor activiteit en schade	79
4.1.1	Inleiding	79
4.1.2	Activiteit van myositis	79
4.1.3	Schade bij myositis	79
4.1.4	Activiteit van dermatitis	80
4.1.5	Schade bij dermatitis	80
4.2	Evaluatie tijdens het ziektebeloop	80
4.2.1	Spierkracht	80
4.2.2	Spierfunctie	81
4.2.3	Huidafwijkingen	81
4.3	Immunosuppressie en immunomodulatie van dermatomyositis en polymyositis	82
4.4	Immunosuppressie en immunomodulatie van sporadische 'inclusion body'-myositis	88
4.5	Symptomatische therapie	92
5	Diagnostiek en behandeling van kinderen	99
5.1	Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen	99
5.2	Aanvullende diagnostiek	101
5.2.1	Pathologie	101
5.2.2	Beeldvorming	102
5.2.3	Biochemische en serologische afwijkingen	102
5.2.4	Elektromyografie	103
5.3	Evaluatie van het ziektebeloop	105
5.3.1	Spierkracht	105
5.3.2	Huidafwijkingen	105
5.4	Immunomodulatie en immunosuppressie	106
5.5	Symptomatische behandeling van juveniele dermatomyositis	110
5.5.1	Fysiotherapie ter preventie van contracturen	111
6	Prognose en prognostische factoren	113
6.1	Dermatomyositis en polymyositis	113
6.2	Sporadische 'inclusion body'-myositis	119
6.3	Juveniele dermatomyositis	121
7	Organisatie van de zorg	125
7.1	Zorgbehoefte	125
7.2	Zorgtraject	125
7.3	IIM-deskundigen	126
Bijlagen		129
1	Medische onderwerpen	129
2	Andere onderwerpen	137

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. F.G.I. Jennekens, neuroloog, voorzitter
- Prof. dr. J.W.J. Bijlsma, reumatoloog
- Dr. R.H. Boerman, neuroloog
- Drs. I.F.M. de Coo, kinderneuroloog
- Prof. dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog
- Dr. D.N.H. Enomoto, dermatoloog
- Dr. F.H.J. van den Hoogen, reumatoloog
- Dr. J.E. Hoogendijk, neuroloog
- Dr. A. Horemans, patiëntenvertegenwoordiger
- Prof. dr. C.G.M. Kallenberg, internist
- Dr. J.M. van Laar, reumatoloog
- Dr. M.M. Lammens, neuropatholoog
- Prof. dr. E. Lindeman, revalidatiearts
- Dr. W.H.J.P. Linssen, neuroloog
- J. Piron-van Herk, ervaringsdeskundige
- Dr. M.A. de Rie, dermatoloog
- Drs. I.N. Snoeck-Streef, kinderarts
- Prof. dr. M. de Visser, neuroloog
- Drs. A. van Royen-Kerkhof, kinderarts
- Prof. dr. A.R. Wintzen, neuroloog
- Drs. H. van Veenendaal, adviseur CBO
- Dr. K. Rosenbrand, arts, senior-adviseur CBO

Adviseurs

- Reumapatiëntenbond
- Prof. dr. W. Kuis, kinderarts
- Prof. dr. R.A.B. Oostendorp, wetenschappelijk directeur Nederlands Paramedisch Instituut
- Prof. dr. M.J. Zwarts, klinisch neurofysioloog

Voorwoord

De richtlijn over dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis heeft ten minste vier bijzondere aspecten. We lichten deze hier nader toe, omdat ze gevolgen hebben voor de afgrenzing van de richtlijn en voor de indeling van de tekst.

De myositiden vormen een groep van verwante ziekten. De richtlijn was vanaf het begin bedoeld voor de drie ziektebeelden die in de titel worden genoemd. Deze drie behoren tot de meest voorkomende; ze kunnen aanleiding geven tot ernstige handicap en tot een verkorte levensverwachting. In klinische kenmerken tonen ze overeenkomst, maar in mogelijkheden van behandeling verschillen ze aanmerkelijk. Myositis komt ook voor binnen het kader van inflammatoire bindweefselziekten; inflammatoire bindweefselaandoeningen in engere zin vallen buiten het onderwerp van de richtlijn, aangezien hiervoor specifieke classificatiecriteria bestaan. Eosinofiele en granulomateuze myositis, focale en orbitale myositis en door geneesmiddelen veroorzaakte myositis blijven eveneens buiten beschouwing. Datzelfde geldt voor de verschillende vormen van infectieuze myositis, voor myositis bij HIV en voor myositis bij 'graft versus host disease'. Deze richtlijn streeft dus geen volledigheid ten aanzien van de groep van myositiden na.

Op kinderleeftijd presenteert myositis zich op een andere manier dan op volwassen leeftijd. Sporadische 'inclusion body'-myositis komt op kinderleeftijd niet voor, en de symptomen van dermatomyositis verschillen in ernst bij kinderen en volwassenen, hetgeen gevolgen heeft voor de diagnostiek en de therapie. Myositis bij kinderen wordt daarom behandeld in een afzonderlijk hoofdstuk.

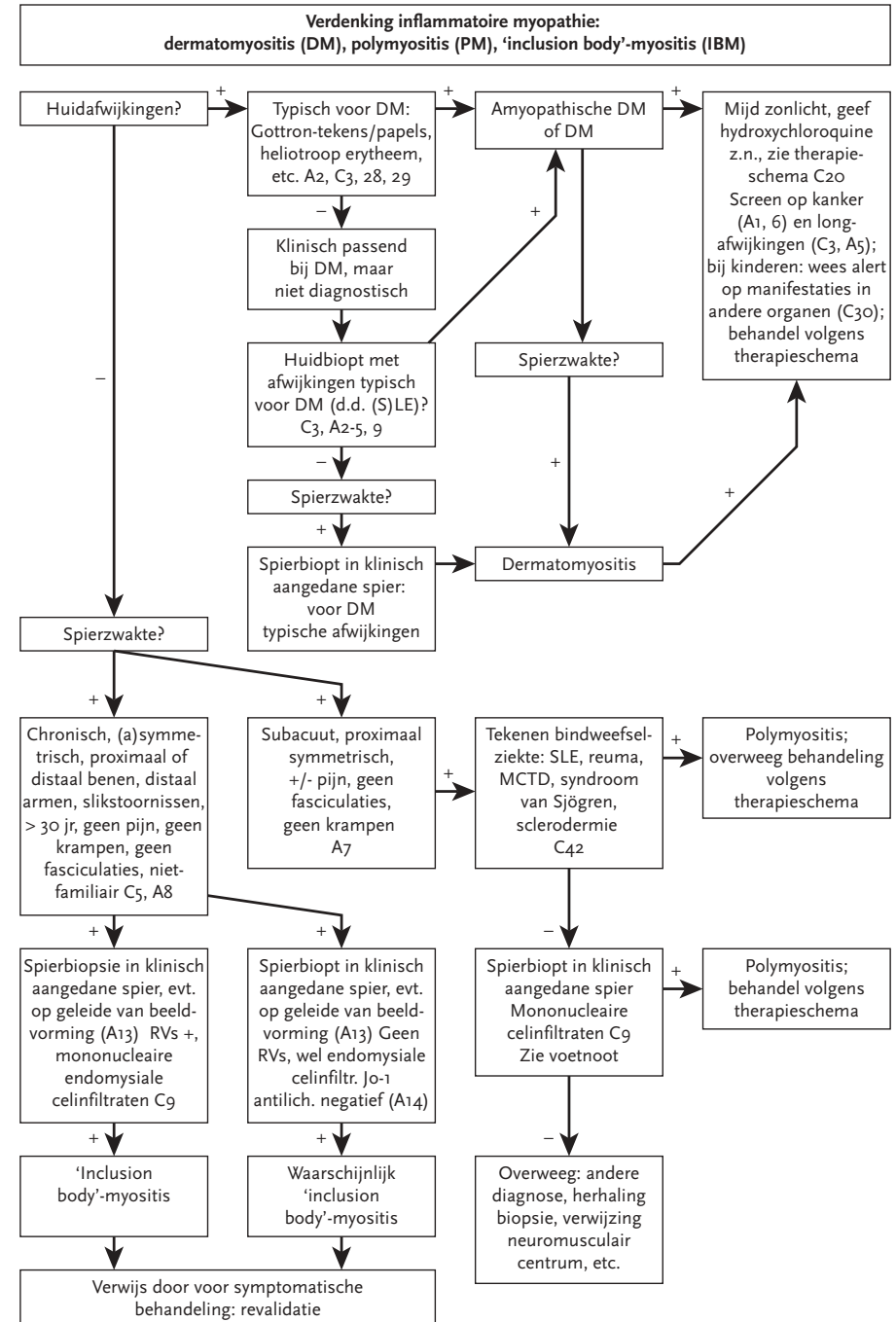
'Inclusion body'-myositis is in 1971 beschreven. De meeste mensen met deze ziekte zijn tot ongeveer 1985 of 1990 gediagnosticeerd met therapieresistente polymyositis en ook in de literatuur is het belang van het onderscheid tussen polymyositis en 'inclusion body'-myositis pas laat doorgedrongen, met alle verwarrende gevolgen van dien. In de richtlijn is het onderscheid tussen deze aandoeningen scherp gehandhaafd.

Ten slotte: dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis zijn in vergelijking tot bijvoorbeeld hersen- en hartinfarcten zeldzame aandoeningen (weesziekten). Doordat deze ziekten weinig bekendheid genieten, verloopt hun diagnostiek vaak moeizaam en is hun behandeling niet altijd optimaal. Dit is vanzelfsprekend zeer onwenselijk, zeker bij ziekten zoals dermatomyositis en polymyositis waarvoor curatieve behandeling tot de mogelijkheden behoort. De huidige richtlijn is de eerste CBO-richtlijn voor een groep van zeldzame aandoeningen en internationaal de eerste voor deze myositiden. Wij zullen daarom zorgen voor een Engelstalige publicatie over de richtlijn. Patiënten met zeldzame aandoeningen

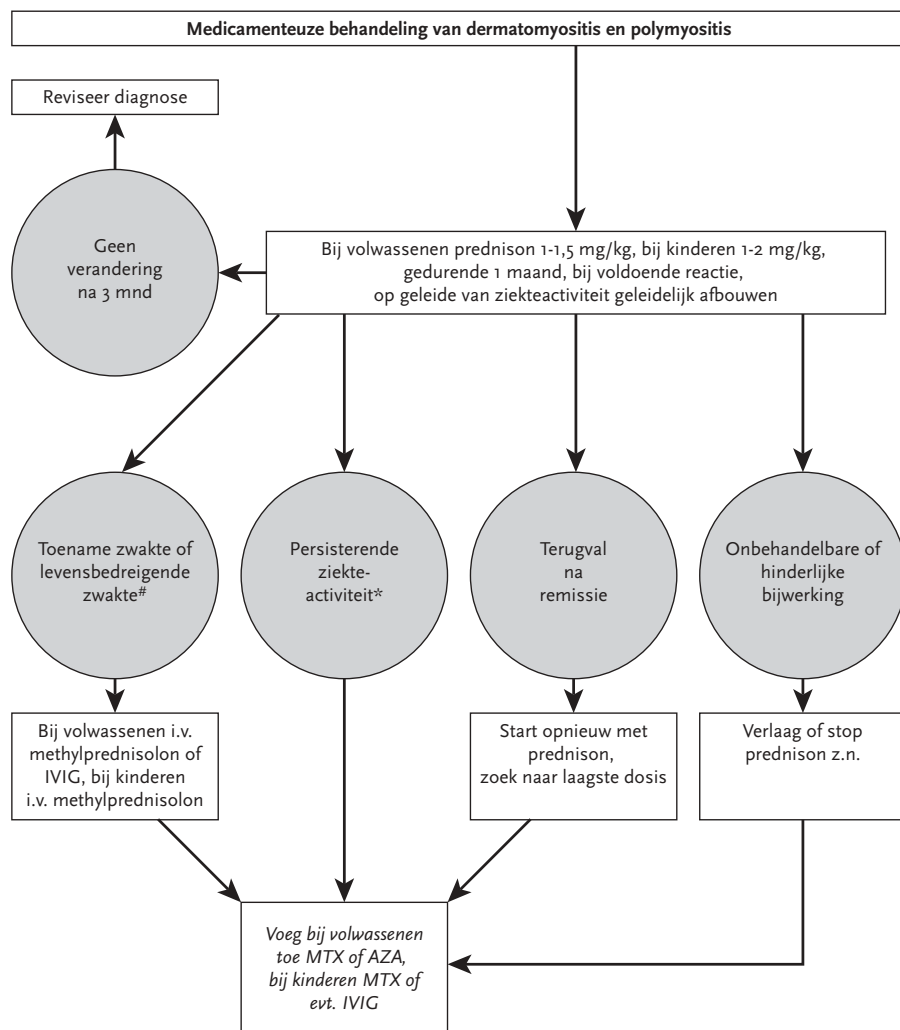
moeten nog meer dan anderen hun eigen belangen verdedigen. Om de toegankelijkheid van de tekst voor hen te vergroten is een lijst met vreemde woorden toegevoegd in de bijlagen. Namens de Werkgroep voor Diagnostiek en Behandeling van Myositis,

F.G.I. Jennekens, voorzitter

Stroomdiagrammen



In sommige gevallen wordt subacuut debuterende proximale symmetrische spierzwakte veroorzaakt door necrotiserende immuungemedieerde myopathie.



Toelichting
 Voor een optimale behandeling is aandacht voor psychosociale en revalidatiegeneeskundige aspecten noodzakelijk.
 #Levensbedreigende zwakte: ademhalingszwakte, verslikken.
 *Bij volwassenen kan een stabiele CK-verhoging geaccepteerd worden als het met de patiënt klinisch goed gaat.
 Voor doseringen en voor comedicatie ter preventie van bijwerkingen: zie tekst.

Overzicht van conclusies en aanbevelingen

Incidentie en prevalentie van dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) en sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM)

Conclusie 1

	De incidentie van juveniele dermatomyositis bedraagt 1,5 tot 4 x 10 ⁻⁶ .
	De prevalentie van sporadische 'inclusion body'-myositis in Nederland bedraagt 4,9 x 10 ⁻⁶ . Dit is vermoedelijk een onderschatting.
Niveau 3	Er zijn geen goede epidemiologische onderzoeken over adulte dermatomyositis.
	Over polymyositis zijn geen epidemiologische cijfers beschikbaar gezien het ontbreken van een scherpe definiëring van deze entiteit.
	De incidentie van dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis is tezamen waarschijnlijk ten minste 7,7 x 10 ⁻⁶ .

Risicofactoren

Conclusie 2

Niveau 3	JDM komt bij meisjes van het blanke ras ten minste tweemaal zo vaak voor als bij jongens (ratio 2,5 : 1).
	Patiënten met sIBM behoren tweemaal zo vaak tot het mannelijk als tot het vrouwelijk geslacht. sIBM komt vooral op middelbare leeftijd en oudere leeftijd voor.
	In woongebieden dicht bij de evenaar komt verhoudingsgewijze meer DM voor dan elders.
	Er zijn onvoldoende gegevens over genetische actoren.
	Het risico van het krijgen van kanker voor volwassen patiënten met DM is vooral in de eerste drie jaar na het stellen van de diagnose verhoogd: gestandaardiseerde incidentieratio 4,3 [95%-betrouwbaarheidsinterval (Bl) 2,8-8,2].
	Het relatieve risico voor het krijgen van kanker is zowel voor vrouwen als voor mannen met dermatomyositis verhoogd.
Er zijn aanwijzingen voor een associatie van polymyositis (gekenmerkt door proximale spierzwakte en perimysiale en perivasculaire celinfiltraten in het spierbiopt) met kanker.	
Inflammatoire bindweefselaandoeningen predisponeren tot PM (histopathologisch gekenmerkt door perimysiale en perivasculaire celinfiltraten) en DM. Omgekeerd predisponeert in ieder geval PM en wellicht ook DM tot het tot uiting komen van verschijnselen van inflammatoire bindweefselaandoening.	

Aanbeveling 1

Bij DM dient in ieder geval te worden gescreend op de volgende tumoren: ovarium-, long-, borst- en maagdarmkanker (zie ook *aanbeveling 6*). Aangezien beschreven is dat ook andere maligniteiten vaker voorkomen, dient steeds een zorgvuldige anamnese te worden afgenomen en een zorgvuldig lichamenlijk onderzoek te worden verricht. De noodzaak tot screenen op kanker staat bij PM nog niet vast.

Diagnostische waarde van de ziekteverschijnselen bij volwassenen met DM

Conclusie 3

Niveau 3	De aanwezigheid van papels van Gottron of het teken van Gottron, of van heliotroop erytheem, maakt de diagnose huidaandoening zoals voorkomend bij DM waarschijnlijk.
	Overwegend symmetrische proximaal in de ledematen gelokaliseerde spierzwakte met snelle progressie in weken tot maanden past bij DM. Dat geldt ook voor spierpijn en slikstoornissen.
	Met het voorkomen van tekenen van cardiomyositis moet rekening worden gehouden, maar ze zijn veeleer uitzondering dan regel.
	Kortademigheid kan het gevolg zijn van interstitiële longfibrose of respiratoire spierzwakte.

Aanbevelingen 2-5

- De diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM kan naar het oordeel van de werkgroep worden gesteld bij aanwezigheid van: (a) Gottron-papels/tekens in combinatie met heliotroop erytheem, (b) Gottron-papels/tekens of heliotroop erytheem in combinatie met erytheem op de strekzijde van de armen en ander erytheem in karakteristieke distributie. De diagnose kan worden bevestigd door onderzoek van een huidbiopt.
- De criteria die in de literatuur worden gehanteerd voor amyopathische DM variëren. De werkgroep is van oordeel dat deze diagnose kan worden gesteld als de huidafwijkingen voldoen aan de criteria voor dermatitis zoals voorkomend bij DM en als tekenen van aandoening van de musculatuur bij lichamenlijk en aanvullend onderzoek ontbreken.
- Als de huidafwijkingen op zichzelf de diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM rechtvaardigen, bevestigt de aanwezigheid van een spieraandoening de diagnose DM.
- Als de huidafwijkingen passen bij de diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM maar deze nog niet definitief maakt, is nader diagnostisch onderzoek naar de aanwezigheid van myositis noodzakelijk.
- Patiënten bij wie de diagnose DM of amyopathische DM is gesteld, behoeven onderzoek naar eventueel gelijktijdig aanwezige maligniteit, interstitiële longfibrose, inflammatoire bindweefselaandoening of cardiomyositis.

Aanbeveling 6

Er is geen 'evidence-based' literatuur over de diagnostiek die dient te worden verricht naar een primaire tumor wanneer DM is gediagnosticeerd. In de Physician Data Query (PDQ)-database van het National Cancer Institute (www.cancer.gov) staat wel informatie over screening in het kader van bevolkingsonderzoek, maar deze is voor de onderhavige richtlijn niet van toepassing. Derhalve is uitgegaan van de handelwijze van een centrum gespecialiseerd in de diagnostiek en behandeling van kanker (Daniël den Hoedkliniek, Rotterdam).

Het screenen op maligniteit omvat de volgende aspecten.

Een volledige anamnese, waarbij onder meer gericht wordt gevraagd naar:

- anorexie en gewichtsverlies;
- anaal/vaginaal bloedverlies;
- defecatiepatroon;
- nachtzweet, koorts;
- roken;
- familieanamnese (uitvragen op voorkomen van mamma- en ovariumtumoren en colorectale tumoren).

Een gedegen lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor:

- palpabele lymfeklieren;
- palpatie borsten;
- rectaal toucher;
- gynaecologisch onderzoek.

Aanvullend onderzoek:

- laboratoriumonderzoek, inclusief hematomorfolgie;
- (spiraal-)CT-thorax;
- mammografie;
- afhankelijk van bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek, eventueel CT-scan/echografie abdomen en bekken of coloscopie.

Het verhoogde risico op maligniteiten vergt jaarlijks gedurende drie jaar een herhaling van de 'volledige anamnese' en van het 'gedegen lichamelijk onderzoek'. In de twee volgende jaren is nog steeds verhoogde waakzaamheid nodig. Het screenen op maligniteit kan door de behandelend arts zelf gebeuren als hij/zij de vereiste bekwaamheid daarvoor heeft, of er wordt verwezen naar een internist en gynaecoloog.

Met PM

Conclusie 4

Onderzoeken over ziekteverschijnselen van groepen patiënten met PM ontbreken.

Aanbeveling 7

Het klinische beeld van PM omvat een in weken tot maanden vrij snel toenemende spierzwakte, overwegend proximaal aan de extremiteiten, en van hals- en slikmusculatuur. De aanwezigheid van spierpijn, niet-destructieve artritis, koorts of verhoogde BSE past bij de diagnose. Bij patiënten met PM moet met de mogelijkheid van het tevens aanwezig zijn van maligniteit, van interstitiële longfibrose en vooral van inflammatoire bindweefselziekte rekening worden gehouden. PM is waarschijnlijk als subacute proximale symmetrische spierzwakte ontstaat bij een patiënt met inflammatoire bindweefselziekte, indien andere oorzaken voor subacute myopathie, zoals hypothyreotische myopathie, zijn uitgesloten.

Met sIBM

Conclusie 5

Niveau 3 Asymmetrische spierzwakte die zich op middelbare of oude leeftijd langzaam ontwikkelt en niet gepaard gaat met pijn, krampen of fasciculaties, past bij sIBM.

De asymmetrische spierzwakte ontstaat bij voorkeur in de m. quadriceps femoris, in de diepe vingerflexoren of de voetheffers. Zwakte kan ook beginnen in de slikmusculatuur. Zwakte van de gelaatsmusculatuur is niet ongebruikelijk en doorgaans symmetrisch.

Aanbeveling 8

Voor de diagnostiek van sIBM is de zwakte van diepe vingerflexoren van bijzonder belang. Zeker bij ontbreken van aanwijzingen voor een aandoening van motorische neuronen (atrofie, fasciculaties, crampi) is bijzondere aandacht voor de functie van deze spier noodzakelijk.

Aanvullende diagnostiek bij volwassenen

Het huidbiopt bij DM

Conclusie 6

Niveau 2	Onderzoek van een huidbiopt kan de diagnose dermatitis in het kader van DM ondersteunen.
	Onderzoek van een huidbiopt draagt bij tot de differentiële diagnose met lupus erythematoses (LE), de meest gelijkende andere huidaandoening.

Aanbeveling 9

Onderzoek van een biopt uit een aangedaan deel van de huid kan de diagnose dermatitis ondersteunen. Het gebruik van bevroren materiaal is nodig voor immunopathologisch onderzoek. Men kan van een huidbiopsie afzien bij aanwezigheid van verschijnselen die op zichzelf het stellen van de diagnose rechtvaardigen.

Het spierbiopt bij DM

Conclusie 7

Niveau 2	De pathologie van het spierweefsel bij DM heeft kenmerkende aspecten; pathologisch onderzoek van spierweefsel kan daardoor een bijdrage leveren aan de diagnose.
	Op grond van de pathologische afwijkingen kan de myositis van DM doorgaans worden onderscheiden van die van PM en sIBM.

Conclusie 8

Niveau 3	Sommige van de histopathologische verschijnselen van DM in het spierbiopt kunnen ook voorkomen bij systemische lupus erythematoses (SLE)-myositis. De differentiële diagnose tussen deze twee aandoeningen is op grond van de pathologische bevindingen niet altijd met zekerheid te stellen.
----------	---

Aanbeveling 10

Diagnostisch onderzoek van een spierbiopt bij DM kan gerechtvaardigd zijn. Wanneer een spierbiopt wordt genomen, dient daarvan ook adequaat ingevroren materiaal te worden onderzocht.

Het spierbiopt bij PM

Conclusie 9

Niveau 2	Gaat men uit van histopathologische criteria voor de diagnose idiopathische PM, dan zijn de aanwezigheid van mononucleaire celfiltraten bestaande uit overwegend T-cellen in vooral endomysiale ruimten en het binnendringen van overigens normaal uitzijnde spiervezels door mononucleaire cytotoxische T-cellen beslissend. PM aldus gedefinieerd is zeer zeldzaam. De aanwezigheid van deze afwijkingen sluit een andere diagnose dan PM niet uit.
	Gaat men uit van overwegend klinische criteria voor de diagnose PM, dan zijn de mononucleaire celfiltraten vaak perimysiaal en perivasculair gelokaliseerd.

Aanbeveling 11

Onderzoek van een spierbiopt is nodig om ontsteking, zoals voorkomend bij PM, te kunnen diagnosticeren. Voor het onderzoek naar MHC-klasse-I-expressie en het uitsluiten van aanwezigheid van 'rimmed vacuoles' (RVs) is nodig dat ook gebruik wordt gemaakt van diep bevroren materiaal.

Het spierbiopt bij sIBM

Conclusie 10

Niveau 2	Microscopisch onderzoek levert een belangrijke bijdrage aan de diagnostiek van sIBM.
	De lichtmicroscopische bevindingen zijn: de aanwezigheid van endomysiale mononucleaire celfiltraten met invasie van overigens normaal uitzijnde spiervezels en de aanwezigheid van RVs in ten minste 0,3% van de spiervezels.

Conclusie 11

Niveau 2	Voor het stellen van de diagnose sIBM is het aantonen van filamenteuze structuren door middel van elektronenmicroscopie geen vereiste.
----------	--

Aanbeveling 12

Een diagnostisch spierbiopt is in de regel nodig als de diagnose sIBM wordt overwogen. Onderzoek van adequaat bevroren spierweefsel is noodzakelijk.

Beeldvorming

Conclusie 12

Niveau 2	<p>'Short tau inversion recovery' (STIR)-MRI kan bijdragen tot de diagnostiek van (idiopathische inflammatoire myopathie (IIM). STIR-MRI-afwijkingen wijzen op oedeemvorming en kunnen betrokkenheid van specifieke spieren aantonen, maar maken geen onderscheid tussen de verschillende typen IIM.</p> <p>MRI kan bijdragen tot het onderscheid van sIBM met DM en PM door het aantonen van T1-afwijkingen, duidend op vervanging van spierweefsel door vet in de m. flexor digitorum profundus.</p>
----------	--

Aanbeveling 13

	<p>MRI kan een nuttig (non-invasief) aanvullend onderzoek zijn bij IIM. Indien het spierbiopt geen of onvoldoende afwijkingen voor de diagnose toont, kan bij blijvende verdenking op DM of PM, MRI bijdragen tot de plaatsbepaling van een tweede biopsie. Bij verdenking op sIBM kan men een CT-scan of MRI vooraf laten gaan aan het nemen van een biopt uit een verzwakte spier.</p>
--	--

Serologie

Conclusie 13

Niveau 3	<p>De aanwezigheid van myositisspecifieke auto-antilichamen pleit sterk voor myositis: DM, PM en myositis in overlapsyndromen.</p> <p>De diagnose sIBM wordt onwaarschijnlijk bij aanwezigheid van anti-Jo-1-auto-antilichamen.</p> <p>De aanwezigheid van myositisspecifieke auto-antilichamen draagt niet bij tot een nadere differentiëring tussen DM en PM.</p>
----------	---

Conclusie 14

Niveau 4	<p>De aanwezigheid van auto-antilichamen gericht tegen amino-acyl-tRNA-synthetasen (onder meer anti-Jo-1) is geassocieerd met het anti-synthetase-syndroom (myositis, interstitieel longlijden, artralgie, fenomeen van Raynaud en een matige respons op immunosuppressieve therapie).</p>
----------	--

Aanbeveling 14

	<p>Serologisch onderzoek is niet geïndiceerd voor de diagnostiek van IIM. Bepaling van anti-Jo-1 kan zinvol zijn wanneer de diagnose sIBM wordt overwogen (aanwezigheid van anti-Jo-1 maakt de diagnose sIBM onwaarschijnlijk) en ter identificatie van het zogenoemde anti-synthetasesyndroom.</p>
--	---

Biochemie

Conclusie 15

Niveau 3	<p>De serumcreatinenkinase (sCK)-activiteit is bij DM meestal verhoogd, variërend van licht (2 x) tot sterk (> 10 x).</p> <p>Een normale sCK sluit DM en mogelijk ook PM niet uit.</p> <p>Bij sIBM is de sCK in 80% van de gevallen < 5 x verhoogd en in < 10% van de gevallen > 10 x.</p>
----------	--

Aanbeveling 15

	<p>Bepaling van de sCK-activiteit kan een bijdrage leveren aan de diagnose. Een normale sCK pleit evenwel niet tegen de diagnose DM of sIBM. Aanhoudende stijging van sCK-activiteit wijst op activiteit van het ziekteproces.</p>
--	--

Elektromyografie

Conclusie 16

Niveau 3	<p>Het EMG toont bij de meeste patiënten met DM, PM en sIBM een 'myopathisch' beeld, gekenmerkt door kortdurende en laaggevolteerde spieractie-potentialen en vaak ook spontane spiervezelactiviteit. Hoewel afzonderlijke onderzoeken over PM ontbreken, zijn er geen gegevens die wijzen op verschillen van PM en DM. Bij sIBM toont het reguliere (niet-kwantitatieve) EMG behalve het voorgaande vaak ook hooggevolteerde polyfasische spieractie-potentialen in een arm patroon.</p>
----------	---

Aanbeveling 16

	<p>Elektromyografie toont het beeld van een myopathie. Bij sIBM worden behalve laaggevolteerde polyfasische actiepotentialen en spontane spiervezelactiviteit, vaak ook hooggevolteerde brede polyfasische actiepotentialen in een arm patroon gezien. Een EMG kan de diagnose ondersteunen.</p>
--	--

Immunosuppressie en immunomodulatie bij volwassenen met DM of PM

Conclusies 17 en 18

Niveau 4	Prednison is de behandeling van eerste keus bij adulte DM en PM.
Niveau 4	Het beste beleid bij een terugval na aanvankelijk goed herstel is niet bekend. De behandelaar heeft de keuze tussen opnieuw instellen van de eerste behandeling of een combinatie van de eerste behandeling met een ander immunosuppressivum (azathioprine, methotrexaat).

Conclusie 19

Niveau 3	Bij falen van de behandeling met prednison wordt een andere behandeling ingesteld of toegevoegd. Van andere middelen is geen of een gering gunstig effect aangetoond, terwijl er frequent significante bijwerkingen optreden. Met methotrexaat per os (tot 25 mg/week) en azathioprine (tot 3 mg/kg/dag) is de meeste ervaring opgedaan. IVIG kan kortdurend gunstig effect hebben bij sommige patiënten met DM.
----------	--

Conclusie 20

Niveau 4	De aangedane huid behoeft bescherming tegen zonlicht. Behandeling met hydroxychloroquine vormt de initiële behandeling van niet-ernstige amyopathische DM. De behandeling van ernstige amyopathische DM verschilt niet van die bij DM.
----------	--

Conclusie 21

Niveau 4	Het is niet bekend wat het beste beleid is bij interstitiële longziekte.
----------	--

Aanbeveling 17

De behandeling van eerste keus van DM en PM is prednison in een dosering van 1-1,5 mg/kg/dag per os gedurende vier tot zes weken, gevolgd door een zeer geleidelijke dosisreductie over de duur van ongeveer een jaar. Bij falen wordt een behandeling toegevoegd of een andere behandeling ingesteld. Eventuele bijwerkingen bepalen mede of een onderhoudsdosering prednison ter voorkoming van terugval kan worden voorgeschreven.

Doseringen

Prednison: 1-1,5 mg/kg/dag in één tot drie doses per os.*

Methylprednisolon: intraveneuze stootdoses 500-1.000 mg per dag gedurende drie achtereenvolgende dagen.

Azathioprine: 2 mg/kg/dag, maximaal tot 3 mg/kg per dag in drie doses per os.

Beginnen met 1 mg/kg/dag, dosering geleidelijk verhogen onder controle van leverfuncties en van rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes.

Methotrexaat (MTX): tot 30 mg per week. Beginnen met 7,5 mg ineens eenmaal per week, of 3 x 1 tablet van 2,5 mg met intervallen van 12 uur, eenmaal per week, dosering zo nodig verhogen na zes weken met 2,5 mg. Op dagen dat geen MTX wordt gebruikt: foliumzuur 1-2 mg/dag. Bij onvoldoende effect van orale behandeling valt subcutane toediening te overwegen.

Cyclofosfamide: 2 mg/kg/dag oraal in combinatie met prednison onder controle van bloedbeeld en advies te zorgen voor ruime diurese. Intraveneus 0,5 tot 1 g/m² in 150 ml fysiologisch zout in 60 minuten, zesmaal met vier weken tussenpoze. Na ieder infuus moet in 24 uur twee tot drie liter vocht worden gedronken en moeten de witte bloedcellen worden gecontroleerd. Blaasbescherming ter preventie van cystitis met mercaptoethaansulfonzuur, 33% van de cyclofosfamidedosering in milligrammen per os, op twee uur voor en twee en zes uur na infuus.

Immunoglobulinen (IVIG): 0,4 g/kg op vijf achtereenvolgende dagen per intraveneus infuus. Zorg voor ruime diurese.

Aanbeveling 18

Bij het uitblijven van een positief effect op het gebruik van prednison dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden.

Aanbeveling 19

De meeste behandelingen vergen nauwgezette controles op bijwerkingen en, in geval van behandeling met corticosteroiden, medicatie ter voorkoming van osteoporose (zie *bijlage 1, paragraaf 1.3*) en ter behandeling van eventuele andere bijwerkingen. Voor dit laatste wordt verwezen naar andere teksten.

* Om de kans op remming van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras te verkleinen verkiezen sommigen een dagelijkse eenmalige dosis 's ochtends.

Immunomodulatie en immunosuppressie bij sIBM

Conclusie 22

Niveau 3 Het is onwaarschijnlijk dat corticosteroiden een langdurig, klinisch relevant effect hebben op het beloop van sIBM.

Conclusie 23

Niveau 2 Er zijn geen immunosuppressiva bekend waarvan een klinisch relevant effect op het beloop van sIBM is aangetoond.

Conclusie 24

Niveau 4 Onderzoek naar factoren die het effect van behandeling van sIBM beïnvloeden, is niet verricht.

Aanbeveling 20

Patiënten met sIBM moeten in het algemeen niet worden behandeld met prednison, een ander suppressief middel of androgenen, behalve mogelijk in geval van snelle progressie.

Aanbeveling 21

Aan een patiënt die wordt gediagnosticeerd met sIBM moet worden verteld dat het beloop progressief is, maar dat de mate van progressie sterk wisselt tussen patiënten en voor de individuele patiënt niet kan worden voorspeld.

Symptomatische therapie van volwassenen

Conclusie 25

Niveau 3 De beschikbare literatuur wijst erop dat lichte tot matige spieractiviteit van mensen met actieve of stationaire myositis niet tot spierschade leidt en een positief effect heeft op de spierfunctie of spierkracht.

Conclusie 26

Niveau 3 Spieractiviteit kan lichaamsvetverring door corticosteroïdbehandeling tegengaan. Er zijn aanwijzingen voor een positief effect op de spierkracht.

Conclusie 27

Niveau 3 Snel instellen van diagnostiek en snelle en effectieve immunosuppressieve therapie dragen mogelijk bij tot preventie van kalkneerslagen in huid en spieren.

Aanbeveling 22

Voor zover de algehele conditie dat toelaat, is een actieve levensstijl raadzaam.

Aanbeveling 23

Spierpijn tijdens of na spieractiviteit is naar het oordeel van de werkgroep een signaal om het kalmer aan te doen.

Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen bij kinderen

Conclusies 28 en 29

Niveau 3 Kinderen met JDM hebben bij aanvang van de ziekte veelvuldig algemene ziekteverschijnselen.

Dermatomyositis kan ook op de kinderleeftijd amyopathisch zijn.

Conclusie 30

Niveau 3 Klinisch relevante verschijnselen van het maagdarmsstelsel, zoals perforatie of macroscopisch bloedverlies, zijn een uitzondering. Subklinisch bloedverlies uit de maag/darm doet zich waarschijnlijk slechts bij een kleine minderheid van de patiënten voor. Afwijkingen van longen en hart zijn als regel subklinisch. De associatie van interstitiële longfibrose en JDM is uitzonderlijk.

Conclusie 31

Niveau 3 Oedeem van de huid, onderhuids weefsel en spierweefsel is bij een hoog percentage van de patiënten aanwezig en kan door middel van STIR-MRI worden vastgesteld.

Conclusie 32

Niveau 3 De criteria van Bohan en Peter blijken niet te voldoen voor de diagnostiek van de individuele patiënt.

Aanbevelingen 24 en 25

De diagnose amyopathische JDM kan worden gesteld op grond van de aanwezigheid van enkele specifieke en minder specifieke huidafwijkingen. Het meest kenmerkend zijn de Gottronse papels of plaques of maculae en de erythemateuze of violette verkleuring met oedeem van de oogleden.

Zijn er behalve de genoemde huidafwijkingen ook aanwijzingen voor myositis, zoals spierzwakte, verhoogde activiteit van CK in serum of oedeem van de spier bij MRI, dan kan de diagnose JDM worden gesteld.

Aanbevelingen 26 en 27

Invasief onderzoek naar de pathologie van het spierweefsel is gerechtvaardigd als de huidafwijkingen niet voldoende overtuigend zijn voor het stellen van de diagnose. Het verdient aanbeveling het spierbiopt te nemen uit oedemateus spierweefsel.

Aanbeveling 28

Voor de diagnose juveniele polymyositis zijn uitsluiten van andere spierziekten (met name spierdystrofie) en derhalve onderzoek van een spierbiopt noodzakelijk.

Immunomodulatie en immunosuppressie bij JDM**Conclusie 33**

Niveau 4	Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken gericht naar de medicamenteuze behandeling van JDM. Initiële behandeling met oraal toegediende prednison is gebruikelijk, maar is niet wetenschappelijk onderbouwd en steunt op empirie.
----------	--

Conclusies 34-36

Niveau 3	Intraveneus toegediende methylprednisolon voorkomt de noodzaak tot orale behandeling met prednison hoogstens bij een minderheid van de kinderen met JDM. Behandeling met methotrexaat heeft een steroïdparend effect. Dit effect kan weer teniet worden gedaan na staken van de methotrexaat. Behandeling met intraveneuze toediening van immunoglobulinen kan tot verbetering leiden en kan een steroïdparend effect hebben. Staken van de immunoglobulinetoediening kan tot een terugslag leiden.
----------	---

Aanbeveling 29

Initiële behandeling van JDM met prednison, 1-2 mg/kg in drie doses per dag gedurende ten minste vier tot zes weken, is gebruikelijk. De werkgroep ziet geen reden hiervan af te wijken. Bij verdenking op betrokkenheid in het ziekteproces van het maag-darmstelsel valt intraveneuze toediening van prednison te verkiezen boven orale toediening.

Aanbevelingen 30 en 31

Toevoeging van een immunosuppressivum is naar het oordeel van de werkgroep aan te bevelen als behandeling met prednison niet leidt tot verbetering van spierkracht. De werkgroep adviseert hiervoor methotrexaat te kiezen, 1 mg/kg per week subcutaan of intramusculair, of 10 mg/m² oraal eenmaal per week. Methotrexaat heeft relatief geringe bijwerkingen; de ervaring met dit middel bij andere reumatische ziekten is gunstig. Intraveneuze toediening van methylprednisolon (IVMP) kan op verschillende momenten in de behandeling worden toegepast, zoals bij uitblijvend effect van corticosteroiden in de initiële fase of bij levensgevaarlijke spierzwakte of bij terugval na remissie.

Aanbeveling 32**Doseringen**

Prednison: 1-2 mg/kg/dag in één tot drie doses per os.

Methylprednisolon: intraveneuze stootdoses eenmaal per dag 15-30 mg/kg gedurende drie achtereenvolgende dagen.

Methotrexaat:

- hoge dosering: 1 mg/kg/week subcutaan (bij actieve myositis of vasculopathie van de huid verdient intraveneuze toediening de voorkeur) of 30 mg/m² per week, maximaal 40 mg per week;
- lage dosering: 10 mg/m² oraal, maximaal 20 mg per week;
- foliumzuur wordt zowel bij hoge als lage doses MTX gesuppleerd, maar niet binnen 24 uur na toediening van MTX. Dosering van foliumzuur: 1 x 5 mg per week.

Immunoglobuline: 1 g/kg lichaamsgewicht in 12-18 uur intraveneus op twee opeenvolgende dagen, of 0,4 g/kg dag intraveneus op vijf opeenvolgende dagen. Een keer per maand gedurende drie maanden.

Cyclofosfamide: 750 mg/m² keer in één uur, intraveneus, 1 x per maand, gedurende zes maanden, met hyperhydratie en blaasbescherming en zo nodig medicatie tegen misselijkheid en braken.

- Hyperhydratie: 3.000 ml/m²/24 uur; vanaf één tot drie uur voor cyclo-infuus tot 24 uur na het cyclo-infuus.
- Blaasbescherming met mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna, uromitexan) 33% van de cyclofosfamedosis in milligrammen op t = 0, 4, 8, 12 uur ten opzichte van de start van het cyclo-infuus.
- Tegen misselijkheid en braken ondansetron (Zofran) 5 mg/m² intraveneus onmiddellijk voorafgaand aan cyclo-infuus. Daarna gedurende vijf dagen oraal bij een lichaamsoppervlak < 0,6 m² 2 mg driemaal per dag; bij een lichaamsoppervlak 0,6-1,2 m² 4 mg driemaal daags en bij een lichaamsoppervlak van meer dan 1,2 m² 8 mg driemaal daags.

Ciclosporine: 4 mg/kg/dag in twee doses per os.

Azathioprine: 2 mg/kg/dag in één dosis per os.

Hydroxychloroquine: 3-5 mg/kg/dag in één dosis, maximaal 6,5 mg/kg LBM.

Prognose en prognostische factoren van DM en PM bij volwassenen

Conclusie 37*

Er zijn aanwijzingen voor spontaan herstel van dermatomyositis en wellicht polymyositis bij sommige patiënten.

Conclusie 38*

Gedurende de eerste twee tot vijf jaar moet rekening worden gehouden met jaarlijkse terugval bij een derde tot de helft van de patiënten met DM, met PM, en met PM in combinatie met inflammatoire bindweefselziekte.

Conclusie 39*

Bij een aanmerkelijke minderheid van de patiënten met DM en waarschijnlijk ook met PM bestaan jaren na aanvang van de ziekte (2,5-7) nog steeds beperkingen.

Conclusie 40*

DM en PM geven aanleiding tot verhoogde mortaliteit.

Conclusie 41*

Het is mogelijk dat myositis en zwangerschap elkaar ongunstig beïnvloeden.

Conclusie 42*

Patiënten met DM en mogelijk met PM hebben een verhoogd risico op maligniteit.
Patiënten met PM hebben een sterk verhoogd risico op een andere inflammatoire bindweefselziekte; in mindere mate geldt dat ook voor DM. PM kan worden beschouwd als een onderdeel van een inflammatoire bindweefselziekte.

Aanbeveling 33

Patiënten behoeven informatie over het variabele ziektebeloop: snel herstel bij een minderheid, kans op terugval vooral in de eerste twee jaar, grote kans op associatie met inflammatoire bindweefselziekte bij PM en kans op maligniteit vooral bij DM.

* Opgave van niveau van bewijskracht ontbreekt bij deze en volgende conclusies vanwege ontstentenis van een CBO-gradering voor prognose en prognostische factoren.

Aanbeveling 34

Tijdens zwangerschap van vrouwen met 'myositis' of 'myositis in de anamnese' is intensieve controle wenselijk.

Aanbeveling 35

De behandelaar dient alert te zijn op het ontwikkelen van een maligniteit bij alle volwassenen met DM of PM en op uitingen van een inflammatoire bindweefselziekte bij PM en DM. Zie hoofdstuk 3, aanbeveling 6.

Van sIBM

Conclusie 43*

Het natuurlijk beloop van sIBM is niet goed bekend. Het is waarschijnlijk dat spontane verbeteringen niet optreden en dat de spierzwakte bij de meeste patiënten geleidelijk toeneemt, bij ouderen mogelijk sneller dan bij jongeren. Sommige patiënten reageren mogelijk kortdurend op immunosuppressie.

Conclusie 44*

Er zijn geen factoren bekend die het natuurlijk beloop van sIBM of het effect van behandeling beïnvloeden.

Aanbeveling 36

Aan een patiënt die wordt gediagnosticeerd met sIBM moet worden verteld dat het beloop langzaam progressief is, maar dat de mate van progressie sterk wisselt tussen patiënten en voor de individuele patiënt niet kan worden voorspeld.

Van JDM

Conclusies 45-47**

- JDM kent een lage mortaliteit.
- De functionele uitkomst wordt voor een belangrijk deel bepaald door de aanwezigheid van calcinosis.
- Vroege diagnose en snel instellen van behandeling zijn prognostisch gunstig.

* Opgave van niveau van bewijskracht ontbreekt bij deze en volgende conclusies vanwege ontstentenis van een CBO-gradering voor prognose en prognostische factoren.

** Opgave van niveau van bewijskracht ontbreekt bij deze en volgende conclusies vanwege ontstentenis van een CBO-gradering voor natuurlijk-belooptudies.

Organisatie van de zorg

Aanbeveling 37

De volgende specialisten zullen als regel betrokken zijn bij diagnostiek en behandeling van DM, PM en sIBM:

- Dermatomyositis van volwassenen: dermatoloog, reumatoloog of internist, neuroloog.
- Dermatomyositis van kinderen: kinderarts en/of kinderreumatoloog, dermatoloog, kinderneuroloog.
- Polymyositis: neuroloog, reumatoloog.
- Sporadische 'inclusion body'-myositis: neuroloog, revalidatiearts.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Onderwerp

De idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM) (ook wel genoemd idiopathische myositiden) vormen een heterogene groep van ontstekingen van dwarsgestreepte spieren die meestal leiden tot krachtsverlies. Deze richtlijn, een initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, blijft beperkt tot drie van de meest voorkomende IIM: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) en sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM). Bij dermatomyositis en polymyositis is de spierzwakte overwegend proximaal gelokaliseerd in de ledematen en bij sIBM ook distaal. Patiënten met DM en PM reageren vaak goed op een vorm van behandeling. Voor sIBM bestaat nog geen medicamenteuze behandeling.

Bij de diagnostiek en behandeling van IIM ervaren artsen en patiënten de volgende knelpunten:

- De expertise ten aanzien van diagnostiek en behandeling is verspreid over verschillende disciplines.
- De bestaande diagnostische criteria voor DM en PM zijn niet toereikend, hetgeen vooral het onderscheid tussen PM en sIBM bemoeilijkt.
- Er is een diversiteit aan behandelingen als gevolg van het ontbreken van voldoende onderzoek.

1.2 Doelgroep en doelstelling

De richtlijn is bedoeld voor de volgende specialismen: (kinder)neurologie, (kinder)reumatologie, dermatologie, interne geneeskunde, kindergeneeskunde, revalidatiegeneeskunde, paramedische beroepen en pathologie. De richtlijn beoogt de kwaliteit van diagnostiek en behandeling van DM, PM en sIBM te verbeteren. Om deze verbeteringen te bereiken is in de werkgroep expertise bijeengebracht vanuit de hierboven genoemde disciplines.

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn is geschreven voor en door de zorgverleners. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen bevorderlijk is voor de implementatie.

De richtlijn 'Myositis' bevat aanbevelingen aangaande efficiënte diagnostiek en effectieve behandeling van DM, PM en sIBM bij volwassenen en kinderen. Daarnaast is ook expliciet aandacht besteed aan steroidmyopathie en aan preventie van osteoporose. Stroomdiagrammen voor diagnostiek en therapie zijn toegevoegd.

1.3 Uitgangsvragen

- Hoe hoog zijn incidentie, prevalentie, morbiditeit en mortaliteit?
- Welke factoren hebben invloed op incidentie, prevalentie, morbiditeit en mortaliteit?
- Wat is de diagnostische waarde van het patroon van klachten en afwijkingen bij deze ziekten?
- Welke mogelijkheden zijn er voor aanvullend diagnostisch onderzoek?
- Hoe is de medicamenteuze behandeling?
- Hoe is de symptomatische behandeling?
- Hoe zijn de prognose en het natuurlijk beloop?
- Wie zijn betrokken bij behandeling en nazorg?

1.4 Wetenschappelijke onderbouwing

De volgens de regels van het CBO tot stand komende richtlijnen zijn zoveel mogelijk gebaseerd op bewijskracht verkregen uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Wij hebben voor deze richtlijn informatie verzameld door systematische zoekvragen aan te bieden aan een aantal grote literatuurbestanden, te weten Medline, Embase, Cinahl en Cochrane. Een uitdraai van relevante MESH-termen (dat wil zeggen 'medical subject headings') is beschikbaar bij het CBO. Ook is gezocht naar in andere landen geaccepteerde richtlijnen. CBO-criteria voor de bewijskracht van artikelen over prognose en prognostische factoren ontbreken.

De werkgroepleden hebben over een lange reeks van onderwerpen de meest relevant geachte publicaties systematisch geselecteerd. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens met titel en abstract uitgedraaid en door minimaal twee werkgroepleden afzonderlijk beoordeeld. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen in hun geheel opgevraagd en door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. De onderzoeksresultaten uit de gevonden literatuur zijn naar mate van bewijskracht ingedeeld in verschillende klassen, zoals vermeld in *tabel 1*.

Er is als volgt gezocht:

- Jaartal: vanaf 1980 tot en met 2002. Belangrijke artikelen die bij de werkgroepleden bekend waren, werden hieraan toegevoegd. Enkele zeer relevante onderzoeken na deze datum zijn ook meegenomen.
- Er is aanvullend gezocht met de namen van een aantal vooraanstaande auteurs.
- Dierexperimenteel onderzoek is geëxcludeerd.
- In principe is gezocht naar artikelen in het Engels, Nederlands, Duits en Frans.
- 'Editorials', 'reviews' en 'case reports' zijn buiten beschouwing gelaten.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje *Wetenschappelijke onderbouwing*. Het wetenschappelijke bewijs is vervolgens kort samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de *conclusie* vermeld, inclusief de *mate van bewijs*. Voor het formuleren van een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) en organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje *Overige overwegingen*. De aanbeveling

is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen. Alleen bij onderwerpen waarvoor geen betrouwbare gepubliceerde wetenschappelijk gegevens zijn gevonden en toch standpunten moesten worden ingenomen, steunen de aanbevelingen uitsluitend op ervaring of mening van deskundigen of bestaande 'regels van goed medisch handelen'.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipole, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau van bewijs van de conclusies	
1	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Hoofdstuk 2

Definities, pathogenese en epidemiologie

2.1 Definities

Inflammatoire bindweefselziekten

Deze ziekten werden vroeger aangeduid als 'bindweefselziekten'. Ze gaan gepaard met overwegend lymfocytair ontstekingen van verschillende organen, waaronder de dwarsgestreepte spieren. Er zijn aanwijzingen dat ze het gevolg zijn van een stoornis in het immuunsysteem. Ze worden ook wel aangeduid als 'systemische auto-immuunziekten'.

Dermatomyositis

Dermatomyositis (DM) is een ontsteking met vooral lymfocytair infiltratie in huid, in dwarsgestreepte spieren – en soms in andere organen – die aanleiding geeft tot huidafwijkingen en krachtsverlies. Er zijn aanwijzingen voor een stoornis van het immuunsysteem.¹

Juvenile dermatomyositis

Juvenile dermatomyositis (JDM) (tot 16 jaar) wordt onderscheiden van DM op volwassen leeftijd vanwege vaak ernstiger en meer uitgebreide vasculitis van huid en organen, vaker voorkomen van calcinosis en niet aangetoond zijn van associatie met maligniteiten.²

Amyopathische dermatomyositis

Amyopathische DM is een klinische entiteit die gekenmerkt is door huidafwijkingen, passend bij dermatomyositis, waarbij ook twee jaar na het debuut evaluatie geen of onvoldoende aanwijzingen oplevert voor een inflammatoire myopathie.^{3,4}

Polymyositis*,**

Polymyositis (PM) is een ontsteking met vooral lymfocyttaire infiltratie in dwarsgestreepte spieren die aanleiding geeft tot krachtsverlies. Er zijn aanwijzingen dat de aandoening het gevolg is van een stoornis in het immuunsysteem.¹

Sporadische 'inclusion body'-myositis

Sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM) is een langzaam progressieve ziekte van dwarsgestreepte spieren van onbekende origine, optredend in vooral de tweede helft van het leven, gepaard gaande met overwegend lymfocyttaire ontsteking in dwarsgestreepte spieren en karakteristieke structuurafwijkingen in spiervezels aanleiding gevend tot spierzwakte.⁸

Activiteit

Het begrip activiteit wordt gebruikt om de dynamiek, de heftigheid van een ziekteproces aan te geven (zie *paragraaf 4.1* voor activiteit van myositis en dermatitis).

Remissie

Men spreekt van remissie als ziekteactiviteit niet meer aanwezig is.

Terugval/relaps

Opnieuw optreden of opnieuw toenemen van ziekteactiviteit na een periode van ontbrekende of verminderde activiteit.

Schade

Men spreekt van schade in geval van irreversibele structuurveranderingen (zie *paragraaf 4.1* voor schade ten gevolge van myositis en dermatitis).

* Voor sommige werkgroepleden is polymyositis een aandoening die voorkomt in het kader van een inflammatoire bindweefsel-aandoening.

** Deze richtlijn is uitdrukkelijk bedoeld voor toepassing in de dagelijkse praktijk. Definities van ziekte-entiteiten zijn dan ook met dit specifieke doel opgesteld. Waar het beschikbare bewijs voor de definities niet eenduidig was, is gekozen voor een benadering die het best aansluit bij de dagelijkse praktijk. Dit geldt met name voor polymyositis. In de huidige richtlijn wordt polymyositis gedefinieerd als een klinische entiteit die zich van dermatomyositis onderscheidt door afwezigheid van huidafwijkingen. Op histopathologische gronden moet echter worden aangenomen dat onder deze beschrijving aandoeningen met een verschillend pathogenetisch mechanisme schuilgaan.^{5,7} Volgens velen moet daarom in wetenschappelijk onderzoek naar pathogenese en behandeling de classificatie van de idiopathische inflammatoire myopathieën mede steunen op specifieke en welomschreven bevindingen in het spierbiopt. De populatie patiënten met een op immunohistochemische gronden gediagnosticeerde polymyositis verschilt in sterke mate van de populatie patiënten met een polymyositis zoals gedefinieerd in de huidige richtlijn. Als in de toekomst zal blijken dat de door de werkgroep gekozen benadering nadelig is voor de zorg voor patiënten, dan zal een volgende versie van deze richtlijn op dit punt worden aangepast.

Literatuur

1. Tandan R. Dermatomyositis and polymyositis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al (eds). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1997:1896-901.
2. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis syndrome. In: Zorab R (ed). Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:465-504.
3. Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giorni B, Papini M, Vaccaro M, et al. Amyopathic dermatomyositis. Arch Dermatol 2002;138:23-7.
4. El-Azhary RA, Pakzad S. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review. J Am Acad Dermatol 2002;46:560-5.
5. Meulen M van der, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, Venrooij WJ van, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. Neurology 2003;61:316-21.
6. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003;362:971-8.
7. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis and other mythological beasts. Neurology 2003;61:288-90.
8. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995;38:705-13.

2.2 Pathogenese

Volgens de huidige inzichten zijn DM en PM immuungemedieerde aandoeningen, uitgelokt door omgevingsfactoren bij individuen die hiervoor een genetisch bepaalde gevoeligheid hebben. De genetisch bepaalde gevoeligheid van DM en PM komt tot uiting in het sporadisch familiair voorkomen van deze aandoeningen en in de associatie met bepaalde HLA-klasse-II-antigenen. Zo blijken bijna alle individuen met DM, PM en anti-Jo-1-antilichamen het HLA-antigeen DR52 te bezitten. De associatie lijkt vooralsnog te zwak om als een risicofactor te kunnen worden aangemerkt.

Wat omgevingsfactoren betreft, is met name aandacht besteed aan de rol van virussen bij de inductie van DM en PM. Hoewel deze myositiden na bepaalde virusinfecties kunnen optreden, zijn er geen bewijzen dat ze door virusinfecties worden veroorzaakt.

DM en PM lijken wel een relatie te hebben met auto-immuniteit. Enerzijds komen DM en PM frequent voor in associatie met een inflammatoire bindweefselziekte, anderzijds zijn verschillende auto-antistoffen vaak aanwezig. De aanwezigheid van deze antistoffen is gerelateerd aan de klinische symptomatologie en de reactie op immunosuppressieve therapie, maar hun pathofysiologische betekenis is onduidelijk.

Belangrijke aanwijzingen voor de auto-immuungeneese van DM en PM komen ook uit de histopathologische bevindingen in biopten van aangedane spieren. Bij PM worden deze geacht te wijzen op een cellulair immuunreactie gericht tegen spiervezels (zie echter voetnoot b bij *paragraaf 2.1*) en pathologie van de spier bij PM (*paragraaf 3.3.1.3*) en bij DM op humorale immuunmechanismen en vasculopathie.

Sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM) kan als een aparte entiteit worden beschouwd. Deze onderscheidt zich van DM en PM door een ander klinisch beeld en door typische histopathologische afwijkingen. Deze betreffen endomysiale ontsteking met infiltratie van cytotoxische T-cellen en macrofagen in spiervezels, en de aanwezigheid in spiervezels van vacuolen, amyloïdeposities en tubulofilamenteuze inclusies. Ook het ontbreken van een reactie op

immunosuppressieve behandeling ondersteunt de stelling dat sIBM een aparte entiteit is. De pathogenese van sIBM is niet bekend. Er is gesuggereerd dat verhoogde expressie van amyloid- β -proteïne in verouderende spiervezels aan de ziekte ten grondslag ligt.¹

Literatuur

1. Askanas W, Engel WK. Inclusion-body myositis and myopathies: different etiologies, possible similar pathogenic mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2002;15:525-31.

2.3 Incidentie en prevalentie

2.3.1 Korte geschiedenis

Hoewel DM en PM al in de tweede helft van de 19^e eeuw zijn beschreven, hebben Bohan en Peter in 1975 op grond van klinische en laboratoriumkenmerken de eerste algemeen geaccepteerde classificatie voor DM en PM gemaakt.¹ Deze was oorspronkelijk opgesteld voor klinische research, maar bleek goed toepasbaar op de individuele patiënt. De classificatie is ten dele achterhaald omdat sIBM, een aandoening die al in 1971 was beschreven, niet apart wordt onderscheiden en omdat geen rekening wordt gehouden met het voorkomen van overwegend lymfocytair infiltraties bij sommige spierdystrofieën.^{2,3} In 1984 hebben Engel en Arahata een nieuwe pathogenese-georiënteerde classificatie geopperd, vooral gebaseerd op histopathologische en (immuno)histochemische waarnemingen.^{3,4} In deze classificatie werd ook sIBM onderscheiden. Mendell leverde in 1991 een belangrijke bijdrage aan de kennis van sIBM door als eerste amyloid in de nabijheid van gerande vacuolen te beschrijven, hetgeen de gedachte aan een neurodegeneratieve pathogenese deed postvatten.⁵ In 1996 heeft de American Academy of Dermatology richtlijnen voor de zorg van patiënten met DM opgesteld waarin ook diagnostische criteria zijn opgenomen.⁶

2.3.2 Epidemiologie

DM, PM en sIBM rekent men tot de idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM). IIM geassocieerd met ontstekingsachtige bindweefsel-aandoeningen is buiten deze epidemiologische paragraaf gehouden, omdat de primair reumatologische aandoeningen een eigen classificatie kennen. Bovendien zal de complexiteit van twee verschillende aandoeningen de interpretatie van epidemiologische gegevens sterk bemoeilijken.

In de literatuur zijn gegevens te vinden over de jaarlijkse incidentie van de groep van IIM (DM, PM en sIBM, kinderen en volwassenen) als geheel. Cijfers over de afzonderlijke vormen zijn alleen te geven voor juveniele DM en sIBM. De meeste epidemiologische onderzoeken maken gebruik van de diagnostische criteria van Bohan en Peter, waaraan zoals boven vermeld bezwaren kleven, onder meer ten aanzien van de diagnose PM. Deze ziekte-entiteit is op grond van de Bohan en Peter-criteria niet duidelijk af te grenzen ten opzichte van sIBM, niet

ten opzichte van IIM in het kader van een ontstekingsachtige bindweefselziekte, en ook niet ten opzichte van spierdystrofie waarbij men in het spierbiopt soms ontstekingsachtige verschijnselen aantreft. Derhalve meent de werkgroep dat het niet mogelijk is epidemiologische gegevens over PM te verschaffen. Goede epidemiologische onderzoeken over DM bij volwassenen heeft de werkgroep niet kunnen vinden. Er is slechts één Nederlands onderzoek over de incidentie van myositis.⁷ Dit heeft betrekking op sIBM. De andere hieronder genoemde getallen zijn afkomstig van onderzoeken van niet-Nederlandse populaties, waarbij het de vraag is in hoeverre de incidentie, prevalentie, morbiditeit en mortaliteitscijfers kunnen worden geëxtrapoleerd naar de Nederlandse situatie.

2.3.3 Incidentie van idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM)

De incidentie (in de totale bevolking van kinderen en volwassenen) van IIM als geheel, waarbij dus geen onderscheid wordt gemaakt tussen DM, PM en sIBM, is in enkele retrospectieve onderzoeken bestudeerd en bedroeg 5,5 (95%-BI 4,7-6,4) tot 7,7 (95%-BI 6,0-9,0) per miljoen persoonjaren.⁸⁻¹⁰

Tabel 2 IIM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Incidentie (aantal per miljoen per jaar)	Diagnostische criteria
Patrick 1999 ⁸	C	Retrospectief	94	7,4	Bohan en Peter (1975)
Koh 1993 ⁹	C	Retrospectief	75	7,7	Bohan en Peter (1975)
Oddis 1990 ¹⁰	C	Retrospectief	177	5,5	Bohan en Peter (1975)

Extrapolatie van deze getallen naar de Nederlandse situatie zou betekenen dat er ten minste 100 incidentie patiënten met IIM per jaar zijn.

2.3.4 Incidentie van juveniele dermatomyositis (JDM)

De incidentie van JDM bedraagt in Noord-Amerika 1,5 tot 4 per miljoen kinderen per jaar.^{11,12} Min of meer dezelfde incidentie (1,9, spreiding 1,4-2,6) geldt voor het Verenigd Koninkrijk.¹³

Tabel 3 JDM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Incidentie (aantal per miljoen per jaar)	Diagnostische criteria
Denardo 1994 ¹²	C	Retrospectief	86	4	Kenmerkende 'rash', myositis o.b.v. spierzwakte of verhoogde serum-enzym-activiteit of EMG
Symmons 1995 ¹³	C	Retrospectief	48	1,9	Bohan en Peter
Malleson 1996 ¹¹	C	Retrospectief	28	1,5	Consensusbespreking American College of Rheumatology

2.3.5 Prevalentie van sporadische 'inclusion body'-myositis

De prevalentie van sIBM in Nederland (vooral mensen van het blanke ras) is ten minste $4,9 \times 10^{-6}$. Er is een grote prevalentievariatie per provincie ($0-9,3 \times 10^{-6}$), hetgeen waarschijnlijk berust op een 'observer bias'. Een Amerikaans en een Australisch onderzoek komen tot een hogere prevalentie: respectievelijk $10,7 \times 10^{-6}$ en $9,3 \times 10^{-6}$.^{14,15}

Tabel 4 sIBM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Prevalentie (aantal per miljoen per jaar)	Diagnostische criteria
Felice 2001 ¹⁴	C	Retrospectief	35	10,7	Griggs (1995)
Badrising 2000 ⁷	C	Retrospectief	103	4,9	ENMC-criteria (Verschuuren 1997)
Phillips 2000 ¹⁵	C	Retrospectief	17	9,3	Griggs (1995)

Conclusie 1

Niveau 3	De incidentie van juveniele dermatomyositis bedraagt 1,5 tot 4×10^{-6} .
	De prevalentie van sporadische 'inclusion body'-myositis in Nederland bedraagt $4,9 \times 10^{-6}$. Dit is vermoedelijk een onderschatting.
	Er zijn geen goede epidemiologische onderzoeken over adulte dermatomyositis.
	Over polymyositis zijn geen epidemiologische cijfers beschikbaar, gezien het ontbreken van een scherpe definitie van deze entiteit.
	De incidentie van dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis tezamen is waarschijnlijk ten minste $7,7 \times 10^{-6}$.
	C Badrising ⁷ ; Denardo ¹² ; Felice ¹⁴ ; Koh ⁹ ; Malleson ¹¹ ; Oddis ¹⁰ ; Patrick ⁸ ; Phillips ¹⁵ ; Symmons ¹³

Literatuur

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *New Engl J Med* 1975;292:344-7.
- Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-8.
- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T-cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. II: Phenotypes of autoimmune cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984;16:209-15.

- Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, Paul L. Amyloid filaments in inclusion body myositis. *Arch Neurol* 1991;48:1229-34.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis: American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:824-9.
- Badrising UA, Maat-Schieman M, Duinen SG van, Breedveld F, Doorn P van, Engelen B van, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: A nationwide study. *Neurology* 2000;55:1385-7.
- Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, Dennett X, Buchanan R. Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering. *J Rheumatol* 1999;26:1094-100.
- Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993;52:857-61.
- Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: A 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990;17:1329-34.
- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Register. *J Rheumatol* 1996;23:1981-7.
- Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, Szer IS, Schaller JG. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. *J Rheumatol* 1994;21:1553-61.
- Symmons DPM, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34:732-6.
- Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut. Observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine* 2001;80:320-7.
- Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve* 2000;23:970-2.

2.4 Risicofactoren

De factoren die de incidentie- en prevalentiecijfers kunnen beïnvloeden, zijn de volgende:

- genetische componenten, waaronder sekse, etniciteit en leeftijd;
- geografische en sociaal-economische aspecten;
- maligniteit;
- inflammatoire bindweefselziekten.

2.4.1 Relatie met sekse en leeftijd

Evenals bij de publicaties over incidentie en prevalentie, werd in de diverse onderzoeken naar de effecten van leeftijd, sekse en etniciteit geen onderscheid tussen PM en sIBM gemaakt en slechts ten dele tussen PM en DM bij volwassenen. Derhalve konden hieraan geen bruikbare gegevens worden ontleend.

JDM komt bij meisjes ten minste tweemaal zo vaak voor als bij jongens.^{1,3} Deze bevinding betreft inwoners van Noord-Amerika en het Verenigd Koninkrijk. De gemiddelde leeftijd van ontstaan van JDM is 6,8-7,4 jaar.¹

sIBM komt vooral voor op middelbare leeftijd en oudere leeftijd, bij mannen vaker dan bij vrouwen (ratio 2 : 1).^{4,5} De gemiddelde leeftijd van ontstaan van sIBM varieert van 56,1 tot 64,3 jaar (spreiding 28-85).^{4,7}

2.4.2 Geografische en sociaal-economische factoren

De relatieve prevalentie van DM (dat wil zeggen in verhouding tot PM samen met sIBM) is groter in woongebieden dicht bij de evenaar. Genetische risicofactoren zijn aannemelijk gemaakt, maar ze verschillen in verschillende ethnogeografische populaties.^{8,9}

2.4.3 Risico op het ontwikkelen van een maligniteit

Kanker kan tegelijkertijd met myositis worden gediagnosticeerd, voorafgaan aan myositis en zich naderhand ontwikkelen. In de praktijk komt men veelal de situatie tegen dat een maligniteit ontstaat nadat myositis is gediagnosticeerd, met andere woorden myositis is een prognostische factor voor het krijgen van een maligniteit. Toch heeft de werkgroep gemeend de relatie met kanker hier te moeten bespreken, aangezien kanker de morbiditeit en mortaliteit beïnvloedt. Buchbinder maakte (histologisch) onderscheid tussen PM, DM en sIBM.¹⁰ Het is niet uit te sluiten dat zich in zijn PM-groep toch patiënten met sIBM (spierbiopsie zonder 'rimmed vacuoles') bevinden en derhalve is deze PM-groep door ons buiten beschouwing gelaten. Aangezien ditzelfde geldt voor de onderzoeken van Sigurgeirsson en van Hill – waarin overigens de patiënten van Sigurgeirsson waren opgenomen – heeft de werkgroep zich beperkt tot de gegevens over DM in deze onderzoeken.^{11,12}

Deze onderzoeken toonden dat het risico van het krijgen van kanker voor volwassen patiënten met DM was verhoogd. Het relatieve risico voor vrouwen bedroeg 3,4 (95%-BI 2,4-4,7) en voor mannen 2,4 (95%-BI 1,4-3,6).¹¹ Hill vond ook een verhoogd risico bij DM, voor mannen 3,3 (95%-BI 2,5-4,4) en voor vrouwen 2,8 (95%-BI 2,2-3,6).¹² Hills onderzoek toonde bovendien een sterk verhoogd risico op het krijgen van ovarium-, long-, borst- en maagdarmkanker, maar het relatieve risico op andere maligniteiten was ook verhoogd.

In dit laatste Scandinavische onderzoek bleek tevens dat het risico van het krijgen van kanker voordat de diagnose DM is gesteld, verhoogd is (4,5 [95%-BI 2,8-8,7]). Bij 71% van de patiënten was dit het geval minder dan twee jaar voor het stellen van de diagnose.¹² Het betrof long-, borst-, colon- en ovariumkanker.

Buchbinder vond na bijstelling voor leeftijd, geslacht en tijdstip van ontstaan van maligniteit een verhoogd risico op maligniteit bij DM (gestandaardiseerde incidentieratio 4,3 [95%-BI 2,3-8,1] en sIBM (2,7 [95%-BI 1,3-5,6]).¹⁰ Het risico van een maligniteit was het hoogst binnen drie jaar na het optreden van IIM, hoewel ook na vijf jaar nog een verhoogd risico bestond. In Buchbinders cijfermateriaal was er een veelvoud aan kankers*.

In een Nederlands retrospectief onderzoek bleek ook PM (zich klinisch presenterend met proximale spierzwakte en histologisch met perivasculaire en perimysiale celinfiltraten) geassocieerd te zijn met kanker (3 van 38 patiënten (8%) kregen twee jaar na het stellen van de diagnose een maligniteit).¹⁵

* In kleine, niet-gecontroleerde onderzoeken blijkt ook idiopathische necrotiserende myopathie geassocieerd te zijn met het voorkomen van maligniteit.¹³⁻¹⁵

Tabel 5 Risico op maligniteit bij IIM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Auteurs	Bewijskracht	Onderzoeks-type	Aantallen patiënten	M/V	Resultaat
Hill 2000 ¹²	C	Retrospectief	616 DM	n.b.	Relatief risico maligniteit
Sigurgeirsson 1992 ¹¹	C	Retrospectief	392 DM	n.b.	Relatief risico maligniteit
Buchbinder 2001 ¹⁰	C	Retrospectief	85 DM 321 PM 52 sIBM	47/38 139/182 31/21	Relatief risico maligniteit
Van der Meulen 2003 ¹⁵	C	Retrospectief	5/57 DM 3/73 PM	n.b.	Risico maligniteit

n.b. = niet bekend.

2.4.4 Associatie met inflammatoire bindweefselziekten

De werkgroep heeft slechts één oorspronkelijk wetenschappelijk artikel kunnen vinden waarin de associatie van DM en PM met inflammatoire bindweefselziekten is gekwantificeerd. In dit retrospectieve onderzoek is DM gezien in associatie met sclerodermie en MCTD, tegelijkertijd met het stellen van de diagnose DM bij 3/59 patiënten of zich naderhand ontwikkelend bij 1/59 patiënten.¹⁵ Bij PM (met perimysiale en perivasculaire celinfiltraten) is de associatie nog meer uitgesproken: 26/74 patiënten ontwikkelen myositis wanneer er al sprake is van een inflammatoire bindweefselziekte (sclerodermie, MCTD, SLE, syndroom van Sjögren, reumatoïde artritis) en tien patiënten krijgen een inflammatoire bindweefselziekte een paar jaar nadat de diagnose myositis is gesteld.

Tabel 6 Risicofactoren bij IIM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoeks-type	Aantal Patiënten	M/V	Risicofactoren
Malleson 1996 ²	C	Retrospectief	28 JDM	11/18	Geslacht
Symmons 1995 ³	C	Retrospectief	48 JDM	8/48	Geslacht
Denardo 1994 ⁴	C	Retrospectief	86 JDM	31/85	Geslacht
Felice 2001 ⁶	C	Retrospectief	35 sIBM	23/12	Geslacht
Phillips 2000 ⁵	C	Retrospectief	17 sIBM	10/7	Leeftijd, geslacht
Badrising 2000 ⁴	C	Retrospectief	76 sIBM	50/26	Leeftijd, geslacht
Lotz 1989 ⁷	C	Retrospectief	48 sIBM	29/11	Leeftijd
Hengstman 2000 ⁸	C	Retrospectief	153 DM, 179 PM		Geografische
Shamim 2002 ⁹	C	Retrospectief	104 DM, 63 PM, 13 sIBM	148/280	Geografische, genetische
Van der Meulen 2003 ¹⁵	C	Retrospectief	9 PM, 59 DM, 65 niet- gespecificeerde myositis, 32 mogelijke PM	120/45	Inflammatoire bindweefsel- aandoeningen

Conclusie 2

	JDM komt bij meisjes van het blanke ras ten minste tweemaal zo vaak voor als bij jongens (ratio 2,5 : 1).
	Patiënten met sIBM behoren tweemaal zo vaak tot het mannelijk als tot het vrouwelijk geslacht. sIBM komt vooral voor op middelbare leeftijd en oudere leeftijd.
	In woongebieden dicht bij de evenaar komt verhoudingsgewijze meer DM voor dan elders.
	Er zijn onvoldoende gegevens over genetische factoren.
	Het risico van het krijgen van kanker voor volwassen patiënten met DM is vooral in de eerste jaar na het stellen van de diagnose verhoogd: gestandaardiseerde incidentieratio 4,3 (95%-BI 2,3-8,1).
Niveau 3	Het relatieve risico op het krijgen van kanker is zowel voor vrouwen als voor mannen met dermatomyositis verhoogd.
	Er zijn aanwijzingen voor een associatie van polymyositis (gekenmerkt door proximale spierzwakte en perimysiale en perivasculaire celinfiltraten in het spierbiopt) met kanker.
	Inflammatoire bindweefselaandoeningen predisponeren tot PM (histopathologisch gekenmerkt door perimysiale en perivasculaire celinfiltraten) en DM. Omgekeerd predisponeert in ieder geval PM en wellicht ook DM tot het ontwikkelen van een inflammatoire bindweefselaandoening.
	C <i>Badrising</i> ⁴ ; <i>Buchbinder</i> ¹⁰ ; <i>Denardo</i> ¹ ; <i>Felice</i> ⁶ ; <i>Hill</i> ¹² ; <i>Lotz</i> ⁷ ; <i>Malleson</i> ² ; <i>Van der Meulen</i> ¹⁵ ; <i>Philips</i> ⁵ ; <i>Hengstman</i> ⁸ ; <i>Shamim</i> ⁹ ; <i>Sigurgeirsson</i> ¹¹ ; <i>Symmons</i> ³

Aanbeveling 1

Bij DM dient in ieder geval te worden gescreend op de volgende tumoren: ovarium-, long-, borst- en maagdarmkanker (zie ook *aanbeveling 6*). Aangezien beschreven is dat ook andere maligniteiten vaker voorkomen, dient steeds een zorgvuldige anamnese te worden afgenomen en een zorgvuldig lichamelijk onderzoek te worden verricht. De noodzaak tot screenen bij PM staat nog niet vast.

Literatuur

- Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, Szer IS, Schaller JG. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. *J Rheumatol* 1994;21:1553-61.
- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Register. *J Rheumatol* 1996;23:1981-7.
- Symmons DPM, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995;34:732-6.
- Badrising UA, Maat-Schieman M, Duinen SG van, Breedveld F, Doorn P van, Engelen B van, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: A nationwide study. *Neurology* 2000;55:1385-7.
- Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve* 2000;23:970-2.
- Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut. Observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine* 2001;80:320-7.
- Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-47.
- Hengstman GJD, Venrooy WJ van, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, Engelen BG van. The relative prevalence of DM and PM in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis* 2000;59:142-3.
- Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican mestizos and north American Caucasians. Ethnographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arth Rheum* 2002;46:1885-93.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Int Med* 2001;134:1087-95.
- Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
- Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, Meulen MF van der, Linssen WH, Wokke JH, et al. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003;250:480-5.
- Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998;50:764-7.
- Meulen M van der, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, Venrooy WJ van, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an over-diagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.

Hoofdstuk 3

Diagnostiek van volwassenen

3.1 Diagnostische criteria

De diagnostische criteria van Bohan en Peter (1975) en de bezwaren daartegen zijn beschreven in *paragraaf 2.3* over incidentie en prevalentie. Japanse auteurs stelden later ten behoeve van de diagnostiek van dermatomyositis en polymyositis ter aanvulling op de criteria van Bohan en Peter nog vier andere criteria voor: algemene ontstekingsverschijnselen, spierpijn, niet-destructieve artritis en de aanwezigheid van 'spierspecifieke' antilichamen, dat wil zeggen anti-Jo-1 en anti-Mi-2.¹ Amerikaanse auteurs namen deze criteria maar ten dele over. Zij noemden als aanvullende criteria bij die van Bohan en Peter de aanwezigheid van spierspecifieke antilichamen, de aanwezigheid van magnetische resonantie (MR)-afwijkingen passend bij myositis en het ontbreken van aanwijzingen voor een andere ziekte.² Validering van criteria heeft niet plaatsgevonden.

3.2 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen

3.2.1 Dermatomyositis (DM)

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematisch onderzoek naar de diagnostische waarde van de klinische verschijnselen van DM is niet verricht. Er zijn weliswaar voor DM kenmerkende pathologische veranderingen in het spierweefsel die als gouden standaard voor de diagnose zouden kunnen worden gebruikt (bijvoorbeeld perifasciculaire atrofie), maar deze zijn lang niet altijd in dezelfde duidelijke mate aanwezig in spierbiopten (zie onder). Prospectieve vergelijkende onderzoeken over de prevalentie van klinische afwijkingen bij dermatomyositis en bijvoorbeeld SLE zijn niet uitgevoerd. Wel is er een groot vergelijkend retrospectief multicentrumonderzoek over het voorkomen van verschillende klinische verschijnselen en verder zijn er retrospectieve onderzoeken naar de frequentie van bepaalde klinische verschijnselen in patiëntengroepen.¹

Verschijnselen van de huid

De cutane verschijnselen plagen te worden ingedeeld in pathognomonische, karakteristieke en compatibele.³ Aangezien twijfel bestaat of de pathognomonische verschijnselen werkelijk

pathognomonisch zijn, zullen we hier van dit woordgebruik afzien en ons beperken tot het onderscheid tussen karakteristieke en compatibele verschijnselen. De cijfers die hieronder worden gegeven, zijn afkomstig van Tanimoto.¹ De huidafwijkingen treden over het algemeen eerder op dan de spierafwijkingen.^{4,5} Verschillen tussen de huidafwijkingen bij amyopathische DM (synoniem: dermatomyositis sine myositis) en DM zijn niet aangetoond. De huidafwijkingen bij juveniele DM worden in *hoofdstuk 5* besproken.

Karakteristieke verschijnselen

1. Het teken van Gottron: symmetrisch gelokaliseerde erythemateuze of livide atrofische maculae, met of zonder oedeem, aan interfalangeale of metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën (*figuur 1*) en mediale malleoli.
2. Gottron-papels: symmetrisch gelokaliseerde, livide niet-schilferende papels aan de dorsale zijden van de interfalangeale en/of metacarpofalangeale gewrichten (*figuur 2*); idem dorsale zijde ellebogen, knieën of mediale malleoli. Tanimoto maakte het onderscheid tussen maculae en papels van Gottron niet en zag 'maculae' van Gottron bij 82 van 159 patiënten met DM en bij 3 van 234 patiënten met SLE en sclerodermie (sensitiviteit 62% en specificiteit 98,7%).¹ Sommige auteurs lijken aan Gottronse papels meer bewijskracht toe te kennen dan aan maculae zonder daar cijfers voor aan te voeren.³ Sommigen spreken ook over plaques.
3. Heliotroop* erytheem (rood-violetachtige verkleuring van de bovenoogleden of het periorbitale weefsel met of zonder oedeem; *figuur 3*) werd waargenomen bij 90 van 159 patiënten met DM en 1 van 236 met SLE en sclerodermie (sensitiviteit 67% en specificiteit 99,6%). Zonder zich op vergelijkbaar onderzoek te kunnen beroepen stellen sommigen dat heliotroop erytheem ook kan voorkomen bij SLE en allergische contactdermatitis.³
4. Erytheem symmetrisch gelokaliseerd aan de dorsale zijde van de handen, vingers, strekzijde armen en benen, schouders en nek ('shawl sign'), 'coeur' (*figuur 4*), gelaat en voorhoofd.³ Volgens Tanimoto wordt dit erytheem (zonder dat van de vingergewrichten) aangetroffen bij 98 van de 158 patiënten met DM en bij 22 van 214 met SLE en sclerodermie (sensitiviteit 74,2% en specificiteit 90,7%).¹
5. Poikiloderma atrophicum vasculare (erytheem, teleangiëctasieën, hypo- en hyperpigmentatie en atrofie van de schouders, rug, lumbale strek en 'coeur') werd gezien bij 62 van 158 patiënten met DM en 28 van 208 patiënten met SLE of sclerodermie (sensitiviteit 48,8% en specificiteit 88,1%).

* Heliotroop betekent volgens Pinkhof 'zich kerende naar het zonlicht'. De benaming heeft betrekking op zowel de rood-paarse kleur van de bloem *heliotropium* (uit de familie van *Boraginaceae*) als op de relatie met zonlicht die tot exacerbatie van huidmanifestaties kan leiden.



Figuur 1 Teken van Gottron: symmetrisch gelokaliseerde livide atrofische maculae aan de strekzijden van de knieën.



Figuur 2 Papels van Gottron: symmetrische livide niet-schilferende papels aan de dorsale zijde van de interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten.



Figuur 3 Heliotroop erytheem van het gelaat doorlopend naar periorbitaal inclusief de bovenoogleden (typisch voor dermatomyositis).



Figuur 4 Foto-geïnduceerd erytheem symmetrisch aanwezig aan de strekzijden van de armen en handen, op de schouders en het coeur.

Compatibele verschijnselen¹

De volgende afwijkingen zijn compatibele verschijnselen:

- periunguaal erytheem, teleangiëctasie;
- erytheem in het gelaat (niet rond de ogen);
- lichtgevoelig erytheem;
- pigmentatie van het gelaat, de nek en op andere plaatsen;
- calcificaties van huid of spier;
- sclerodactylie;
- gezwollen handen;
- ulcus aan de vingertop(pen);
- ulcus aan de strekzijde van gewrichten;
- livedo reticularis;
- fenomeen van Raynaud.

In het onderzoek van Tanimoto droeg toevoeging van deze compatibele afwijkingen aan de karakteristieke niet bij tot de sensitiviteit van de ziekteverschijnselen als geheel.¹

Euwer noemt ook nog: erythrodermie, urticaria, hypertrichosis, folliculaire hyperkeratosis, neusseptumperforaties, panniculitis, acanthosis nigricans, bullae, alopecia, dermatitis van het hoofd, lipoatrofie, monteurs ("mechanics")-handen.³

Verschijnselen van skeletmusculatuur

Verschijnselen van de musculatuur zijn niet altijd aanwezig en kunnen gedurende het beloop afwezig blijven (amyopathische DM).⁵ Overwegend symmetrische, proximale zwakte, spierpijn vooral bij inspanning en snelle progressie (in weken of maanden) passen bij DM.⁶ Slikstoornissen wijzend op zwakte van de farynxmusculatuur en/of de oesophagusmusculatuur zijn bij DM gerapporteerd en bij groepen patiënten met DM en PM.^{1,7}

Verschijnselen van andere organen

In onderzoeken van groepen patiënten met DM en van DM en PM wordt melding gemaakt van ECG-afwijkingen en in een kleine minderheid of bij uitzondering van symptomen van hartaandoening.^{7,8} Patiënten met DM hebben een verhoogd risico op maligniteiten. In het individuele geval blijft dan de vraag naar de relatie met DM (zie hoofdstuk 6 voor prognostische factoren). Kortademigheid kan het gevolg zijn van interstitiële longfibrose en spierzwakte.⁷

Tabel 7 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen van DM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal ptn/DM	Klinische kenmerken	Opmerkingen
Caproni 2002 ⁵	C	Retrospectief	13	Huidafwijkingen	
Ang 2000 ⁶	C	Retrospectief	28	Huid- en spierafwijkingen	
Gonzalez-Lopez 1996 ⁸	C	Retrospectief	32 (DM en PM)	Cardiale afwijkingen	
Tanimoto 1995 ¹	C	Retrospectief	158	Huid- en spierafwijkingen	Enquête
Rockerbie 1989 ⁴		Retrospectief	50	Volgorde debuut huid- en spierafwijkingen	
Hochberg 1986 ⁷	C	Retrospectief	21	Huid- en spierafwijkingen	

Conclusie 3

Niveau 3	Aanwezigheid van het teken van Gottron of papels van Gottron of van heliotroop erytheem maakt de diagnose huidaanandoening zoals voorkomend bij DM waarschijnlijk.
	Overwegend symmetrisch proximaal in de ledematen gelokaliseerde spierzwakte met snelle progressie in weken tot maanden past bij DM. Dat geldt ook voor spierpijn en slikstoornissen.
	Met het voorkomen van symptomen van cardiomyositis moet rekening worden gehouden, maar ze zijn veeleer uitzondering dan regel. Kortademigheid kan het gevolg zijn van interstitiële longfibrose of respiratoire spierzwakte.
C Ang ⁶ ; Gonzalez-Lopez ⁸ ; Hochberg ⁷ ; Tanimoto ¹	

Overige overwegingen

1. Het onderscheid tussen licht livide Gottron-papels en eeltvormige verhevenheden op de strekzijde van de vingers ('knuckle pads') kan moeilijkheden veroorzaken. Microscopisch onderzoek van afwijkende huid brengt dan de oplossing.
2. Zekerheid over de diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM vergt meer dan alleen de aanwezigheid van Gottron-tekens of -papels.
3. Met de mogelijkheid van cardiomyositis en het geassocieerd aan DM voorkomen van interstitiële longfibrose, maligniteit en inflammatoire bindweefselaandoeningen moet rekening worden gehouden (zie hoofdstuk 6). Patiënten bij wie DM is gediagnosticeerd, behoeven systematisch onderzoek naar de aanwezigheid van een maligniteit.

Aanbeveling 2

De diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM kan naar het oordeel van de werkgroep gesteld worden bij aanwezigheid van (a) Gottron-papels of -tekens in combinatie met heliotroop erytheem, (b) Gottron-papels of heliotroop erytheem in combinatie met erytheem op de strekzijde van de armen en ander erytheem in karakteristieke distributie.

De diagnose kan worden bevestigd door onderzoek van een huidbiopt.

Aanbeveling 3

De criteria die in de literatuur worden gehanteerd voor amyopathische DM, variëren. De werkgroep is van oordeel dat deze diagnose kan worden gesteld als de huidafwijkingen voldoen aan de criteria voor dermatitis zoals voorkomend bij DM en als tekenen van aanandoening van de musculatuur bij lichamelijk en aanvullend onderzoek ontbreken.

Aanbeveling 4

Als de huidafwijkingen op zichzelf de diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM rechtvaardigen, bevestigt de aanwezigheid van een spieraandoening de diagnose DM. Als de huidafwijkingen passen bij de diagnose dermatitis zoals voorkomend bij DM maar deze nog niet definitief maakt, is nader diagnostisch onderzoek naar de aanwezigheid van myositis noodzakelijk.

Aanbeveling 5

Patiënten bij wie de diagnose DM of amyopathische DM is gesteld, behoeven onderzoek naar eventueel gelijktijdig aanwezige maligniteit, interstitiële longfibrose, inflammatoire bindweefselaandoening of cardiomyositis.

Aanbeveling 6

Er is geen 'evidence-based' literatuur over de diagnostiek die dient te worden verricht naar een primaire tumor wanneer DM is gediagnosticeerd. In de Physician Data Query (PDQ)-database van het National Cancer Institute (www.cancer.gov) staat wel informatie over screening in het kader van bevolkingsonderzoek, maar deze is voor deze richtlijn niet van toepassing. Derhalve is uitgegaan van de handelwijze van een centrum gespecialiseerd in de diagnostiek en behandeling van kanker (Daniël den Hoedkliniek, Rotterdam).

Het screenen op maligniteit omvat de volgende aspecten.

Een volledige anamnese waarbij onder meer gericht wordt gevraagd naar:

- anorexie en gewichtsverlies;
- anaal/vaginaal bloedverlies;
- defecatiepatroon;
- nachtzweet, koorts;
- roken;
- familieanamnese (uitvragen op voorkomen van mamma- en ovariumtumoren en colorectale tumoren).

Een gedegen lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor:

- palpabele lymfeklieren;
- palpatie borsten;
- rectaal toucher;
- gynaecologisch onderzoek.

Aanvullend onderzoek:

- laboratoriumonderzoek, inclusief hematomorfolgie;
- (spiraal-)CT-thorax;
- mammografie;
- afhankelijk van bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek, eventueel CT-scan/echografie abdomen en bekken of coloscopie.

Het verhoogde risico op maligniteiten vergt jaarlijks gedurende drie jaar een herhaling van de 'volledige anamnese' en van het 'gedegen lichamelijke onderzoek'. In de twee volgende jaar is nog steeds verhoogde waakzaamheid nodig. Het screenen op maligniteit kan door de behandelende arts zelf gebeuren als hij/zij de vereiste bekwaamheid daarvoor heeft of er wordt verwezen naar internist en gynaecoloog.

Literatuur

1. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22:668-74.
2. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:527-35.
3. Euwer RL, Sontheimer RD. Dermatomyositis. In: Sontheimer RD, Provost TT (eds). *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases*, Chapter 2. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996:73-114.

4. Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, Giustina T. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:629-32.
5. Caproni M, Cardinali C, Parodi A, Giomi B, Papini M, Vaccaro M, et al. Amyopathic dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2002;138:23-7.
6. Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: A 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:219-23.
7. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15:168-78.
8. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Munoz C, et al. Cardiac manifestations in dermatomyositis. *Clin Exp Rheum* 1996;14:373-9.

3.2.2 Polymyositis (PM)

Wetenschappelijke onderbouwing

Systematisch onderzoek naar de diagnostische waarde van ziekteverschijnselen bij PM en onderzoeken van series patiënten met PM ontbreken. Wel zijn er veel onderzoeken waarin het onderscheid tussen PM en sIBM niet wordt gemaakt of waarin de klinische kenmerken van DM en PM gezamenlijk worden beschouwd.¹⁻³ Het beeld dat in deze onderzoeken over PM ontstaat, is dat van in weken tot maanden vrij snel toenemende spierzwakte, overwegend symmetrisch proximaal in de extremiteiten en van hals- en slikmusculatuur. De spierzwakte zou bij een deel van de patiënten gepaard gaan met pijn en kan gepaard gaan met niet-destructieve artritis, koorts of verhoogde BSE.

Conclusie 4

Onderzoeken over ziekteverschijnselen van groepen patiënten met PM ontbreken.

Overige overwegingen

1. Sommige leden van de werkgroep menen dat spierzwakte en pijn bij PM proximaal in de bovenste extremiteiten meer uitgesproken voorkomt dan proximaal in de onderste extremiteiten.
2. Verschijnselen van een inflammatoire bindweefselaandoening ontstaan of komen voor bij ten minste een derde van de patiënten met PM. Subacute proximale symmetrische spierzwakte aan de extremiteiten bij een patiënt met een inflammatoire bindweefselaandoening maakt PM waarschijnlijk als andere oorzaken voor subacute myopathie zoals hypothyreotische myopathie tenminste zijn uitgesloten. Zie *paragraaf 2.4* over risicofactoren en *paragraaf 6.1* over prognose en prognostische factoren bij dermatomyositis en polymyositis. Naar analogie met DM is het raadzaam met de mogelijkheid van het geassocieerd

voorkomen van PM met maligniteit of interstitiële longfibrose rekening te houden, ook al zijn daarover niet voldoende betrouwbare gegevens beschikbaar.

Aanbeveling 7

Het klinische beeld van PM omvat een in weken tot maanden vrij snel toenemende spierzwakte, overwegend proximaal in de extremiteiten en van hals- en slikmusculatuur. De aanwezigheid van spierpijn, niet-destructieve artritis, koorts of verhoogde BSE past bij de diagnose. Bij patiënten met PM moet met de mogelijkheid van het tevens aanwezig zijn van maligniteit, interstitiële longfibrose en vooral inflammatoire bindweefselziekte rekening worden gehouden. PM is waarschijnlijk als subacute proximale symmetrische spierzwakte ontstaat bij een patiënt met inflammatoire bindweefselziekte, indien andere oorzaken voor subacute myopathie zoals hypothyreotische myopathie tenminste zijn uitgesloten.

Literatuur

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;202:344-7.
2. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977;56:255-86.
3. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22:668-74.

3.2.3 Sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM)

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn enkele onderzoeken van relatief kleine series patiënten naar de diagnostische waarde van ziekteverschijnselen bij sIBM.¹⁻³ Als gouden standaard voor de diagnose werden de histopathologische afwijkingen in het spierbiopt gebruikt (zie onder). De ziekte debuteert meestal in de spieren aan de voorzijde van de bovenbenen, soms in de slikmusculatuur of in de diepe vingerflexoren en/of de voetheffers. Duidelijke symmetrische zwakte van gelaatsspieren is niet ongebruikelijk. De spierzwakte in de extremiteiten is vaak asymmetrisch en is langzaam (in maanden tot jaren) progressief. Preferentiële zwakte van de diepe vingerbuigers (buigers van de vingertoppen) en van de m. quadriceps femoris wijst in de richting van sIBM. Pijn ontbreekt. Deze bevindingen stemmen overeen met die afkomstig van minder systematisch opgezette onderzoeken.⁴

Tabel 8 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen van sIBM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoeks-type	Aantal patiënten sIBM	Klinische kenmerken	Opmerking
Felice 2001 ¹	C	Retrospectief	35	Verdeling zwakte, beloop	
Peng 2000 ²	C	Retrospectief	92	Progressieve zwakte	
Sekul 1997 ³	C	Retrospectief	21	Zwakte diepe vingerflexoren	Vergelijk MRI

Conclusie 5

Asymmetrische spierzwakte die zich langzaam ontwikkelt en niet gepaard gaat met pijn, krampen of fasciculaties op middelbare of hoge leeftijd, past bij sIBM.

Niveau 3
Asymmetrische spierzwakte ontstaat bij voorkeur in de m. quadriceps femoris, of in de diepe vingerflexoren of de voetheffers. Zwakte kan ook beginnen in de slikmusculatuur. Zwakte van de gelaatsmusculatuur is niet ongebruikelijk en doorgaans symmetrisch.

C Felice¹; Peng²; Sekul³

Overige overwegingen

1. De literatuur maakt geen melding van contracturen bij sIBM. Enkele leden van de werkgroep echter melden bij sIBM het vóórkomen van ankylose in extensie van de interfalangeale gewrichten van de vingers, bij behouden functie van de metacarpofalageale gewrichten. Ook lichte flexiecontractuur van de ellebogen en juist beperkte flexie van de knieën is bij deze patiënten gezien. Enkele patiënten ontwikkelden spitsvoeten.
2. Over het risico op cardiomyositis bij sIBM bestaat geen duidelijkheid. Zo lang daarover geen zekerheid bestaat, moet met de mogelijkheid ervan rekening worden gehouden.
3. Geassocieerde inflammatoire bindweefselaandoeningen zijn in enkele ziektegeschiedenissen beschreven.

Aanbeveling 8

Voor de diagnostiek van sIBM is de zwakte van diepe vingerflexoren van bijzonder belang. Zeker bij het ontbreken van aanwijzingen voor een aandoening van motorische neuronen (atrofie, fasciculaties, crampi) is bijzondere aandacht voor de functie van deze spier noodzakelijk.

Literatuur

1. Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut. Observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine* 2001;80:320-7.
2. Peng A, Koffman BM, Malley JD. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology* 2000;55:296-2.
3. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997;48:863-6.
4. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, Wolfe GI, Katz JS, Bryan WW, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 1996;40:581-6.

3.3 Aanvullende diagnostiek

3.3.1 Pathologie

Pathologisch onderzoek vergt een invasieve ingreep en wordt dus altijd verricht op kostbaar materiaal dat zorgvuldig moet worden gekozen en waarvan optimaal gebruik dient te worden gemaakt.

1. Zoals uit het onderstaande zal blijken, is het essentieel dat (ook) coupes worden onderzocht van diep bevroren weefsel. Dat geldt zowel voor huidbiopten als voor spierbiopten.
2. Invriezen van spierweefsel kan bij onvoldoende ervaring of deskundigheid gemakkelijk aanleiding geven tot vrieskristalartefacten. Zo nodig kan het spierbiopt droog worden getransporteerd in een potje waarin zich een nat gaasje of watje bevindt naar een centrum waar de genoemde ervaring wel aanwezig is. Het weefsel moet dan binnen enkele uren het bedoelde centrum hebben bereikt.
3. Onderzoek van een huidbiopt vergt een kleine ingreep waar vrijwel geen bezwaren aan zijn verbonden. Het biopt moet worden genomen uit aangedane huid en eventueel ter vergelijking uit niet-aangedane huid.
4. Myositis is een niet-homogene aandoening van het spierweefsel. Om de kans op het missen van diagnostisch belangrijke afwijkingen zo klein mogelijk te maken is het gewenst multiplex naaldbiopten te nemen of een open biopt.
5. Een spierbiopt dient bij voorkeur te worden genomen uit een aangedane, maar niet ernstig verzwakte en atrofische spier. In geval van twijfel kan beeldanalyse behulpzaam zijn bij de keuze. De te kiezen spier toont bij voorkeur tekenen van oedeem en is niet vervet (zie *paragraaf 3.3.2* over beeldvorming).

3.3.1.1 Van de huid bij DM

Wetenschappelijke onderbouwing

Tot de histopathologie van de aangedane huid behoren kleine tot matig grote mononucleaire celfiltraten, vacuolisatie van basale keratocyten, oedeem van het bovenste deel van de dermis en atrofie van de epidermis. Deze afwijkingen kunnen alle ook voorkomen bij SLE.¹ Andere

belangrijke kenmerken zijn: (1) depositie van 'membrane attack complex' (MAC) (dat wil zeggen C5-C9) ter plaatse van de dermo-epidermale junctie (DEJ) en van de dermale vaatjes, vooral de oppervlakkige plexus; (2) neerslag van immunoglobulinen ter plaatse van de DEJ (zogenoemde lupusbandtest of LBT) ontbreekt veelal; (3) afsluiting en daardoor vermindering van het aantal doorgankelijke capillairen en (4) specifieke samenstelling van de mononucleaire celfiltraten. Ad 1. MAC wordt in de overgrote meerderheid van de biopten van aangedane huid aangetroffen ter plaatse van de DEJ en in de meerderheid van de biopten in kleine en minder kleine bloedvaatjes. Ter plaatse van de DEJ is de MAC-depositie zeer evident aanwezig en ter plaatse van de bloedvaatjes vaak zwak en in een laag percentage van de vaatjes (< 10%). In de aangetaste huid van patiënten met lupus erythematosus (LE) kan op de hier genoemde plaatsen MAC ook worden aangetroffen.^{2,3}

Ad 2. De LBT ontbreekt bijna altijd bij DM en is bij SLE en DLE veelal positief, maar bij SCLE vaak negatief.⁴

Ad 3. Capillairen: in vergelijking tot LE en tot normale controles is het aantal doorgankelijke capillairen bij DM verminderd. De capillairen tonen verschillende afwijkingen van de endothelcellen en vaatwanden, en kunnen afgesloten zijn.^{2,5}

Ad 4. Mononucleaire celfiltraten: volgens het enige tot nu toe beschikbare onderzoek over dit onderwerp bestaan de infiltraten overwegend uit T-cellen, vooral CD4, en ontbreken B-cellen.⁶

Tabel 9 Huidpathologie van DM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Huidbiopt DM vs controles	Microscopie microcirculatie nagelplooi; DM vs controles	Histologie	Resultaat
Magro 1997 ⁴	B	Prospectief, niet blind, niet opeenvolgend, vergelijkend	DM 24 SLE 11 CLE 20		MAC, vasculaire deposities LBT	MAC: DMa + 22/24 SLEa + in 5/11 SCLEa in 1/10 DLEa in 0/10 LBT: DMa in 1/24, SLEa in 9/11 SCLEa in 2/10 DLEa in 9/10
Crowson 1996 ²	B	Retrospectief, niet blind, niet opeenvolgend, vergelijkend	DM 31 SLE 8 SCLE 12		MAC, vasculaire deposities Vaatdichtheid	DM + 12/12 LE: + 3/19 Bij DM < LE
Mascaro 1995 ³	B	Retrospectief, blind, niet opeenvolgend, vergelijkend	DM.a: 22; DM.na: 6; CLE.a: 28 CLE.na: 5 Niet-zieke controle: 3		MAC, vasculaire deposities	DMa: 17/22 DMna: 0/6 CLEa: 20/28 CLEna 0/5 C: 0/3
Liu 1991 ⁵	C	Prospectief?, niet blind, vergelijkend		DM 85 Cntr 59		Capillairen te weinig en abnormaal
Hausmann 1991 ⁶	C	Serie, geen controles	DM 25		Celfiltraten Fenotype	T-cellen > macro's; geen B-cellen

a = aangedaan; na = niet afwijkend; SLE = systemische vorm van LE; SCLE = subacute cutane vorm van LE; DLE = discoidale vorm van LE; CLE = cutane vorm van LE; C = controle; LBT = lupusbandtest; DEJ = dermo-epidermale junctie.

Conclusie 6

	Onderzoek van een huidbiopt kan de diagnose dermatitis in het kader van DM ondersteunen.
Niveau 2	Onderzoek van een huidbiopt draagt bij tot de differentiële diagnose met LE, de meest gelijkende andere huidaandoening.
	<i>B</i> Crowson ² ; Liu ⁵ ; Magro ⁴ ; Mascaro ³

Overige overwegingen

- Het ontbreken van de LBT maakt SLE en DLE onwaarschijnlijk, maar sluit op zichzelf deze aandoeningen niet met volledige zekerheid uit. Bij SCLE is de LBT vaak negatief (bij 50% van de patiënten of meer). Het onderscheid van DM met SCLE steunt op verschillen in huidsymptomen (bij SCLE erythematopapulaire erupties of annulaire, polycyclische laesies, erythemateus en licht schilferend; de laesies ontstaan vooral in aan licht blootgestelde huid) en in huidpathologie. Er zijn ook serologische verschillen, maar deze helpen niet bij de individuele patiënt (bij SCLE anti-Ro/SSA-positief bij 50-70%, bij DM bij ongeveer 25%).^{4,8,9} MAC-deposities in de huid zijn gerapporteerd bij nog ten minste zes andere huidziekten.³
- Het hier gerefereerde immunopathologische onderzoek is uitgevoerd op coupes van bevroren materiaal. Immunopathologisch onderzoek van in paraffine ingebed materiaal kan fout-negatieve resultaten geven.⁷

Aanbeveling 9

Onderzoek van een biopt uit een aangedaan deel van de huid kan de diagnose dermatitis ondersteunen. Het gebruik van bevroren materiaal is nodig voor immunopathologisch onderzoek. Men kan van een huidbiopsie afzien bij aanwezigheid van verschijnselen die op zichzelf het stellen van de diagnose dermatomyositis rechtvaardigen.

Literatuur

- Yancey KB, Lawley TJ. Immunologically mediated skin diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al (eds). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:1869-74.
- Crowson AN, Magro CM. The role of microvascular injury in the pathogenesis of cutaneous lesions of dermatomyositis. Hum Pathol 1996;27:15-9.
- Mascaro Jr JM, Hausmann G, Herrero C, Grau JM, Cid MC, Palou J, et al. Membrane attack complex deposits in cutaneous lesions of dermatomyositis. Arch Dermatol 1995;131:1386-92.
- Magro CM, Crowson AN. The immunofluorescence profile of dermatomyositis: a comparative study with lupus erythematosus. J Cutan Pathol 1997;24:543-52.
- Liu CH, Su W, Luo Y. Changes in cutaneous microcirculation, hemorrheology and platelet aggregation function in dermatomyositis. J Dermatol Sci 1991;2:346-52.

- Hausmann G, Herrero C, Cid MC, Casademont J, Lecha M, Mascaro JM. Immunopathologic study of skin lesions in dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 1991;25:225-30.
- Roebker JJ, Case JD, Lear SC, Hodge SJ, Callen JP. Immunoperoxidase technique on paraffin sections fails to demonstrate immunoglobulin deposition in cutaneous lesions from patients with dermatomyositis. Am J Dermatopathol 1988;10:297-9.
- Costner M I, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2003:1677-93.
- Brouwer R, Hengstman GJD, Vree Egberts WTM, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Auto-antibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann Rheum Dis 2001;60:116-23.

3.3.1.2 Van de spier bij DM**Wetenschappelijke onderbouwing**

In de jaren zestig heeft men verschil ontdekt in de pathologie van DM en PM. Sindsdien is de overtuiging gegroeid dat DM primair een vasculopathie is en dat de afwijkingen aan het eigenlijke spierweefsel geheel of grotendeels het gevolg zijn van ischemie.¹ Deze visie beruiste aanvankelijk vooral op waarnemingen bij JDM, maar in de loop der jaren kwam geleidelijk meer steun voor eenzelfde pathogenese bij adulte DM.

Tot de diagnostisch van belang zijnde afwijkingen behoren: (1) structuurafwijkingen van capillairen en arteriolen, (2) aanwezigheid van MAC in deze vaatjes, (3) aanwezigheid, distributie en samenstelling van mononucleaire celinfiltraten, (4) expressie door spiervezels van 'major histocompatibility complex' (MHC)-klasse I, (5) perifasciculaire atrofie van spiervezels. Andere, voor de diagnostiek minder belangrijke afwijkingen zijn necrose en regeneratie van spiervezels en toename van endomysiaal bindweefsel.

Ad 1. Verlies van endomysiale capillairen door necrose en trombose en veel minder vaak ook trombose van arteriolen komen voor in alle, of in de grote meerderheid der, spierbiopten, maar zijn soms alleen vaststelbaar door specifieke vaataankleuring en kwantificering van capillairen. Overeenkomstige vaatafsluitingen ontbreken bij PM en sIBM.² In nog weinig aangetaast spierweefsel kunnen dan wel reeds op elektronenmicroscopisch niveau karakteristieke afwijkingen (microtubulaire structuren) aanwezig zijn in endotheelcellen van capillairen.³ Deze afwijking wordt echter ook bij SLE waargenomen.⁴

Ad 2. MAC-deposities zijn waarneembaar in sommige capillairen en arteriolen in de meeste spierbiopten van JDM (ongeveer 80%) en in een aanmerkelijke minderheid van de biopten van adulte DM (ongeveer 30-50%).^{5,7} Het verschijnsel doet zich vooral voor in een vroege fase van ontstaan van de spierpathologie en kan bij langer bestaan daarvan ontbreken. MAC-deposities in endomysiale capillairen komen niet voor bij sIBM en PM, niet bij spierdystrofie en niet bij een reeks van andere neuromusculaire aandoeningen.^{5,6} Aanwezigheid van MAC-deposities bij myositis in het kader van andere inflammatoire bindweefselaandoeningen (SLE, 'mixed connective tissue disease') is in de hier genoemde onderzoeken niet bestudeerd.

Ad 3. Mononucleaire celinfiltraten komen overwegend voor in het perimysium, vaak perivascular. In de perivascularaire infiltraten is het percentage B-lymfocyt hoog. Mononucleaire

infiltraten kunnen ook in het endomysium worden gezien, maar bestaan dan voor een hoog percentage uit T-lymfo's (vooral CD4). Invasie van normaal uitzijnde spiervezels door mononucleaire is geen kenmerk van DM.⁸ Afwezigheid van mononucleaire celinfiltraten sluit de diagnose DM niet uit.²

Ad 4. Expressie van MHC-klasse I wordt bij DM frequent gezien (in zes van de negen biopten) diffuus op de spiervezelmembranen.⁹ Het wordt op overeenkomstige wijze ook gezien bij PM en sIBM en bij een minderheid van de patiënten met X-gebonden spierdystrofie, maar vrijwel niet bij andere myopathieën en in normaal spierweefsel.^{9,10}

Ad 5. Perifasciculaire atrofie komt voor in een minderheid van de fascikels en niet bij spierdystrofie.^{6,11} Een vergelijkend, blind onderzoek naar het voorkomen van perifasciculaire atrofie in biopten van patiënten met PM en DM is niet verricht.

Tabel 10 Spierpathologie van DM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikelen	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal spierbiopten DM vs controles	Histologisch kenmerk	Resultaat
Van der Pas ⁹	B	Retrospectief, vergelijkend, blind	9-163	MHC-klasse I	Positief, diffuus, in 6/9 DM en in 11% van 56 spierdystrofieën
Emslie-Smith 1990 ²	B	Retrospectief, vergelijkend, niet blind, niet opeenvolgend	17-18	Vasculatuur	Obstructie capillairen
Emslie-Smith 1989 ¹⁰	B	Retrospectief, vergelijkend, niet blind, niet opeenvolgend	16-52	MHC I	Variabel, veel spiervezels
Kissel 1986 ⁵	B	Retrospectief, vergelijkend, blind, niet opeenvolgend	31-52	MAC	In capillairen en arteriolen
Arahata 1984 ⁸	B	Retrospectief, vergelijkend, niet blind, niet opeenvolgend		Celinfiltraten	Endomysiaal vooral T-lymfo's, perivasculair, veel B-cellen

Conclusie 7

Niveau 2

De pathologie van het spierweefsel bij DM heeft kenmerkende aspecten; pathologisch onderzoek van spierweefsel kan daardoor een bijdrage leveren aan de diagnose.

Op grond van de pathologische afwijkingen kan de myositis van DM doorgaans worden onderscheiden van die van PM en sIBM.

B Arahata⁸; Emslie-Smith^{2,10}; Kissel⁶

Conclusie 8

Niveau 3

Sommige histopathologische verschijnselen van DM kunnen ook voorkomen bij SLE-myositis. De differentiële diagnose tussen deze twee aandoeningen is op grond van de pathologische bevindingen niet altijd met zekerheid te stellen.

C Jerusalem⁴

Overige overwegingen

1. Microtubulaire insluitsels in endotheelcellen en andere vaatafwijkingen, perifasciculaire atrofie en perivasculaire mononucleaire celinfiltraten zijn alle bij lupusmyositis beschreven.^{12,13} Een vergelijkend onderzoek van de spierpathologie bij SLE en DM heeft niet plaatsgevonden.
2. De hier genoemde onderzoeken over de spierpathologie van DM zijn vrijwel alle verricht met als primair doel het leveren van een bijdrage aan de opheldering van de pathogenese en niet met het oogmerk een diagnostische test te toetsen.
3. MAC-depositie en expressie van MHC-klasse I zijn waarneembaar in coupes van bevroren materiaal. Het is niet aangetoond dat dit ook op betrouwbare wijze mogelijk is in paraffine-materiaal.

Aanbeveling 10

Diagnostisch onderzoek van een spierbiopt bij DM kan gerechtvaardigd zijn. Wanneer een spierbiopt wordt genomen, dient daarvan ook adequaat ingevroren materiaal te worden onderzocht.

Literatuur

1. Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. *Medicine* 1966;45:261-89.
2. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990;27:343-56.
3. Visser M de, Emslie-Smith AM, Engel AG. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J Neurol Sci* 1989;94:181-92.
4. Jerusalem F, Rakusa M, Engel AG, MacDonald RD. Morphometric analysis of skeletal muscle capillary ultrastructure in inflammatory myopathies. *J Neurol Sci* 1974;23:391-402.
5. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986;314:331-4.
6. Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendell JR. The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis. *Arch Neurol* 1991;48:26-30.
7. Meulen M van der, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, Venrooij WJ van, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.

8. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibres invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
9. Pas J van der, Hengstman GJD, Laak HJ ter, Borm GF, Engelen BGM van. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:136-9.
10. Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 1989;20:224-31.
11. Paljärvi L, Snäll EV. Morphometric approaches to perifascicular atrophy in muscle biopsy: do they help to diagnose polymyositis? *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984;10:333-41.
12. Finol HJ, Montagni S, Marquez A, Montes de Oca I, Muller B. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:210-9.
13. Oxenhandler R, Hart MN, Bickel J, Searce D, Durham J, Irvin W. Pathologic features of muscle in systemic lupus erythematosus: a biopsy series with comparative clinical and immunopathologic observations. *Human Pathol* 1982;13:745-57.

3.3.1.3 Van de spier bij PM

Wetenschappelijke onderbouwing

Polymyositis (PM) heeft als kenmerken (1) aanwezigheid van mononucleaire celfiltraten in skeletspierweefsel en (2) expressie van 'major histocompatibility' (MHC)-klasse-I-antigenen op spiervezels.^{1,3} Andere voor de diagnostiek minder essentiële verschijnselen zijn necrose en regeneratie van spiervezels. PM onderscheidt zich van DM door het ontbreken van MAC-deposities in capillairen en arteriolen in spierweefsel en van andere afwijkingen in de microvasculatuur.^{4,5} Door het ontbreken van vergelijkend onderzoek bestaat onzekerheid over de vraag of perifasciculaire atrofie van spiervezels bij PM geheel afwezig is.

Ad 1. Sedert de onderzoeken van Arahata (1984) wordt aangenomen dat voor PM (1) lokalisatie van mononucleaire overwegend uit T-cellen (vooral CD8) bestaande infiltraten in vooral endomysiale ruimten en (2) binnendringen van overigens normaal uitzijnde spiervezels door mononucleaire cytotoxische T-cellen kenmerkend zijn. Macrofagen en B-cellen ontbreken niet geheel, maar zijn in de minderheid. PM, gedefinieerd naar deze pathologische afwijkingen, blijkt uiterst zeldzaam te zijn.⁶ Endomysiale en/of perivasculaire celfiltraten kunnen voorkomen bij Duchenne-spierdystrofie (hierbij is een enkele keer ook sprake van invasie van niet-necrotische spiervezels, facioscapulohumerale (FSH) dystrofie, 'limb-girdle'-dystrofie en dysferlinopathie.⁷⁻¹⁰

Gaat men, zoals in deze richtlijn, uit van overwegend klinische criteria voor de definitie van polymyositis (zie *hoofdstuk 2*), dan zullen in de meeste spierbiopten van patiënten met PM de mononucleaire celfiltraten perimysiaal en perivasculair worden aangetroffen.

Ad 2. Expressie van MHC-klasse I doet zich frequent voor (volgens van der Pas in 14 van 23 biopten) in bloedvaten, op regenererende spiervezels, op membranen van spiervezels waar mononucleaire cellen zijn binnengedrongen maar die overigens een normaal aspect hebben en op normaal (niet necrotisch) uitzijnde vezels. Een overeenkomstige expressie kan worden

gezien bij DM en sIBM en bij diverse vormen van spierdystrofie maar vrijwel niet bij andere myopathieën.^{2,3}

Tabel 11 Spierpathologie van PM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Spierbiopten PM vs controles	Histologisch kenmerk	Resultaat
Van der Pas 2004 ³	B	Retrospectief	23-163	MHC-klasse 1	Op capillairen en sarcolemma van spiervezels
Van der Meulen 2003 ⁶	C	Retrospectief	9-65	Infiltraatlokalisatie	Meestal perimysiaal en perivasculair, bij uitzondering endomysiaal en in spiervezels binnendringend
Emslie-Smith 1989 ²	B	Retrospectief, vergelijkend, niet blind, niet opeenvolgend	16-52	MHC-klasse 1	Op endotheelcellen, op groepen spiervezels
Arahata 1984 ¹	B	Retrospectief, vergelijkend, niet blind, niet opeenvolgend	15-61	Infiltraatanalyse en lokalisatie	Overwegend T-cellen, endomysiaal

Conclusie 9

Niveau 2	Gaat men uit van histopathologische criteria voor de diagnose idiopathische PM, dan zijn de aanwezigheid van mononucleaire celfiltraten bestaande uit overwegend T-cellen in vooral endomysiale ruimten en het binnendringen van overigens normaal uitzijnde spiervezels door mononucleaire cytotoxische T-cellen beslissend. PM aldus gedefinieerd is zeer zeldzaam.
	Aanwezigheid van deze afwijkingen sluit een andere diagnose dan PM niet uit.
	Gaat men uit van overwegend klinische criteria voor de diagnose PM, dan zijn de mononucleaire celfiltraten vaak perimysiaal en perivasculair gelokaliseerd.
B Arahata ¹ ; Van der Meulen ⁶	

Overige overwegingen

1. Aanwezigheid van endomysiale mononucleaire celfiltraten is niet bewijzend voor inflammatoire myopathie. Kleine infiltraten van dit type kunnen voorkomen bij X-gebonden spierdystrofie en dysferlinopathie en grote infiltraten bij FSH-dystrofie en 'limb-girdle'-dystrofie.⁹⁻¹⁰
2. Invasie van gezond uitzijnde spiervezels door mononucleaire infiltraatcellen wordt slechts zelden bij PM gevonden en is diagnostisch voor sIBM.⁶

- De expressie van MHC-klasse I op het sarcolemma van spiervezels past bij PM, DM, sIBM en spierdystrofie.³
- In sommige gevallen worden bij een subacuut debuterende ernstige proximale spierzwakte, in het spierbiopt wel necrotische spiervezels gezien maar geen mononucleaire celfiltraten. Een dergelijk beeld kan toxisch in origine zijn, maar een immuungemedieerde origine en relatie met maligniteit moeten in de differentiële diagnose ook worden overwogen.¹² Werkgroepleden hebben ervaren dat idiopathische immuungemedieerde necrotiserende myopathie goed kan reageren op behandeling met corticosteroiden.

Aanbeveling 11

Onderzoek van een spierbiopt is nodig om ontsteking, zoals voorkomend bij PM, te kunnen diagnosticeren. Voor onderzoek naar MHC-klasse-I-expressie en uitsluiten van aanwezigheid van 'rimmed vacuoles' (RVs) is nodig dat ook gebruik wordt gemaakt van diep bevroren materiaal.

Literatuur

- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibres invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
- Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 1989;20:224-31.
- Pas J van der, Hengstman GJD, Laak HJ ter, Borm GF, Engelen BGM van. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:136-9.
- Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986;314:331-4.
- Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990;27:343-56.
- Meulen M van der, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, Venrooij WJ van, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.
- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: IV. Cell-mediated cytotoxicity and muscle fiber necrosis. *Ann Neurol* 1988;23:168-73.
- Gallardo E, Rojas-Garcia R, Luna Nv, Pou A, Brown RH Jr, Illa I. Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology* 2001;57:2136-8.
- Kooi AJ van der, Ginjaar HB, Busch HF, Wokke JH, Barth PG, Visser M de. Limb girdle muscular dystrophy: a pathological and immunohistochemical reevaluation. *Muscle Nerve* 1998;21:584-90.
- Arahata K, Ishihara T, Fukunaga H, Orimo S, Lee JH, Goto K, et al. Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): immunocytochemical and genetic analysis. *Muscle Nerve* 1995;18(suppl 2):S56-6.
- Linssen WH, Notermans NC, Graaf Y van der, Wokke JH, Doorn PA van, Howeler CJ, et al. Miyoshi-type distal muscular dystrophy. Clinical spectrum in 24 Dutch patients. *Brain* 1997;120:1989-96.
- Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, Meulen MF van der, Linssen WH, Wokke JH, et al. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003;250:480-5.

3.3.1.4 Van de spier bij (niet-familiaire) IBM

Wetenschappelijke onderbouwing

De basis voor de ontdekking van niet-familiaire 'inclusion body'-myositis (sIBM) is gelegd door een neuropatholoog.¹ Nog in 1995 werd gesteld dat afwijkingen in het spierbiopt beslissend waren voor de diagnose.^{2,3}

Tot de diagnostisch van belang zijnde histologische afwijkingen behoren: (1) mononucleaire celfiltraten, (2) vacuolen in spiervezels met daarin membraneus materiaal zodat ze (in de hematoxyline-eosinekleuring) een basofiel aspect of een basofiele rand hebben ('rimmed vacuoles' of RVs), (3) filamenteuze structuren met diameters variërend van 10 tot 21 nm nabij vacuolen en/of intranucleair, op elektronenmicroscopisch niveau, (4) aanwezigheid nabij RVs van amyloïd en van een aantal van de ziekte van Alzheimer bekende eiwitten, meestal ter plaatse van de filamenten. Enkele andere voor de diagnostiek minder belangrijke afwijkingen zijn atrofische en necrotische spiervezels en 'ragged red fibres'.^{4,5}

Ad 1. De overwegend mononucleaire infiltraten worden vooral, maar niet uitsluitend aangetroffen in het endomysium en blijken op sommige plaatsen overigens normaal uitziende spiervezels binnen te dringen. Overeenkomstige mononucleaire endomysiale infiltraten kunnen (zelden) voorkomen bij PM. Voor de belangrijkste differentiële diagnose van sIBM, die met PM, vormen de celfiltraten derhalve geen criterium. Het ontbreken van endomysiale mononucleaire infiltratie in een overigens wel afwijkende spier is voor sIBM ongewoon, maar hoe ongewoon precies staat niet vast, omdat in verschillende series de aanwezigheid van een dergelijk infiltraat tot de insluitcriteria behoort.⁴

Ad 2. De kans op RVs bij andere aandoeningen dan sIBM is gering (in een groot centrum werden ze gevonden in 9 biopten per 1.000).⁶ Ze kunnen bij uitzondering worden gevonden bij neurogene of bij dystrofische aandoeningen, maar dan in geringere aantallen dan bij sIBM.⁶ Men moet echter zoeken naar RVs, want hun aantal kan ook bij sIBM gering zijn. De ondergrens voor de aanwezigheid van RVs bij sIBM is ongeveer 1 RV per mm² spiercoupe of 0,3% van de spiervezels. Het mediane percentage spiervezels met RV bedraagt 0,94.^{6,7} RVs kunnen in vergelijkbare aantallen als bij sIBM voorkomen bij enkele zeldzame spierziekten, te weten oculofaryngeale spierdystrofie, distale myopathie met vacuolen en in de rugspieren bij 'rigid spine syndrome'.⁶

Ad 3. Filamenteuze structuren zijn waarneembaar in de meeste spiervezels met RVs en niet in vezels zonder RVs.^{4,6} Overeenkomstige filamenteuze structuren als bij sIBM komen voor bij andere ziekten met RVs.⁶

Ad 4. Amyloïd en een aantal van de ziekte van Alzheimer bekende eiwitten kunnen histochemisch zichtbaar worden gemaakt, maar zijn vaak moeilijk te zien. Het meest in aanmerking komende immunohistochemisch onderzoek wordt uitgevoerd met een antilichaam tegen gefosforyleerd neurofilament; dit kruisreageert met gefosforyleerd tau (SMI-31). Van der Meulen (2001) heeft in een vergelijkend onderzoek tussen sIBM en PM aangetoond dat de aanwezigheid van SMI-31-kleuring bijdraagt tot de differentiële diagnose. Op grond van voortschrijdend inzicht dient de specificiteit van deze bevinding te worden gerelativeerd. Bij het vergelijkend

onderzoek was PM nog gedefinieerd als myositis met endomysiale celinfiltraten, zodat onderscheid met sIBM niet goed mogelijk was.⁷

Tabel 12 Spierpathologie sIBM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Biopten	Histologisch kenmerk	Resultaat
Jongen 1994 ⁶	C	Retrospectief, serie, opeenvolgend	1.600	1. RVs 2. Filamenten	RVs in non-sIBM-biopten: 9 per 1.000 ³ RV-'density' in sIBM, ondergrens: 1 per mm ² of 0,3% van de spiervezels
Lotz 1989 ⁴	C	Retrospectief	49	Mononucleaire infiltraten, RVs, filamenten	Invasie door mononucleairen van spiervezels Bundels filamenten in vezels met vacuolen

Conclusie 10

Niveau 2	Microscopisch onderzoek levert een belangrijke bijdrage aan de diagnostiek van sIBM.
	De lichtmicroscopische bevindingen zijn: aanwezigheid van endomysiale mononucleaire celinfiltraten met invasie van overigens normaal uitzijnde spiervezels en aanwezigheid van RVs in ten minste 0,3% van de spiervezels.
B Jongen ⁶ ; Lotz ⁴ ; Van der Meulen ⁷	

Conclusie 11

Niveau 2	Voor het stellen van de diagnose sIBM is het aantonen van filamenteuze structuren door middel van elektronenmicroscopie geen vereiste.
	B Jongen ⁶ ; Van der Meulen ⁷

Overige overwegingen

- De hier geselecteerde literatuur over RVs betreft onderzoek van ingevroren spierweefsel.
- Afwezigheid van RVs sluit sIBM niet uit. Het is zeer wel mogelijk dat deze afwijking in een vroeg stadium van de ziekte of in een weinig aangetaste spier ontbreekt.
- Aanwezigheid van RVs in 0,3% of meer van de spiervezels sluit enkele zeldzame andere spierziekten (distale myopathie met RVs, oculofaryngeale spierdystrofie, rugspier van 'rigid spine syndrome') niet uit.^{6,7}
- Bij de huidige stand van kennis geeft elektronenmicroscopisch onderzoek naar de aanwezigheid van karakteristieke filamenteuze structuren geen diagnostische meerwaarde.

Aanbeveling 12

Een diagnostisch spierbiopt is in de regel nodig als de diagnose sIBM wordt overwogen. Onderzoek van adequaat bevroren spierweefsel is noodzakelijk.

Literatuur

- Chou SM. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453-5.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-13.
- Verschuuren JJ, Badrising UA, Wintzen AR, Engelen BGM van, Hoeven H van der, Hoogendijk J. Inclusion body myositis. In: Emery AEH (ed). *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. Londen: Royal Society of Medicine Press, 1997:81-4.
- Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. *Brain* 1989;112:727-47.
- Askanas V, Alvarez RB, Mirabella M, Engel WK. Use of anti-neurofilament antibody to identify paired-helical filaments in inclusion-body myositis. *Ann Neurol* 1996;39:389-91.
- Jongen PJH, Laak HJ ter, Stadhouders AM. Rimmed basophilic vacuoles and filamentous inclusions in neuromuscular disorders. *Neuromusc Disord* 1994;5:31-8.
- Meulen MFG van der, Hoogendijk JE, Moons KGM, Veldman H, Badrising UA, Wokke JHJ. Rimmed vacuoles and the added value of SMI-31 staining in diagnosing sporadic inclusion body myositis. *Neuromusc Disord* 2001;11:447-51.

3.3.2 Beeldvorming

Wetenschappelijke onderbouwing

Fraser verrichtte 'magnetic resonance imaging' (MRI) bij 40 patiënten, 17 met PM, 10 met DM en 13 met sIBM, en vond een significante correlatie tussen 'short tau inversion recovery' (STIR; vetsuppressie) signaalintensiteit en klinische activiteit van de ziekte.¹ Een verhoogde STIR-siginaalintensiteit duidt op de aanwezigheid van oedeem. Door middel van MRI-onderzoek kan geen onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende vormen van IIM. Wel toonde de MRI bij sIBM meer asymmetrie (8/13 bij sIBM, bij PM en DM 3/27) en meer afwijkingen in het anterieure compartiment van het bovenbeen.

Sekul verrichtte MRI-onderzoek bij 21 sIBM-patiënten en vond bij 95% (20/21) T1-afwijkingen in de flexoren van de onderarm, vooral in de m. flexor digitorum profundus. Een verhoogde T1-siginaalintensiteit duidt op de aanwezigheid van vetweefsel.²

Lofberg verrichtte MRI-onderzoek bij 17 volwassenen met IIM en vond een verhoogde T2-siginaalintensiteit duidend op de aanwezigheid van oedeem bij alle patiënten in minstens één spier in de heupregio.³

Tabel 13 Beeldvorming, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Diagnostische criteria	Resultaten
Fraser 1991 ¹	B	Gebliindeerd vergelijkend onderzoek	17 PM, 10 DM, 13 sIBM	Niet genoemd	MRI correleert met ziekteactiviteit
Sekul 1997 ²	B	Gebliindeerd vergelijkend onderzoek	21 sIBM	Niet genoemd	95% van sIBM-patiënten toont MRI-afwijkingen in m. flexor digitorum profundus
Lofberg 1998 ³	C	Geen controles Longitudinaal interventie-onderzoek	11 PM,x 11 PM, 1 DM, 5 mogelijke sIBM	Niet genoemd	Toegenomen signaal-intensiteit bij alle patiënten (in minstens één spier in heupregio)

Conclusie 12

Niveau 2	STIR-MRI kan bijdragen tot de diagnostiek van IIM. STIR-MRI-afwijkingen wijzen op oedeemvorming en kunnen betrokkenheid van specifieke spieren aantonen, maar maken geen onderscheid tussen de verschillende typen IIM.
	MRI kan bijdragen tot het onderscheid van sIBM met DM/PM door het aantonen van T1-afwijkingen, duidend op vervanging van spierweefsel door vet in de m. flexor digitorum profundus.
	B Fraser ¹ ; Sekul ² C Lofberg ³

Overige overwegingen

Beeldvorming van de skeletspieren (MRI, computertomografie) kan volgens de werkgroep zinvol zijn voor de plaatsbepaling van een biopsie uit een verzwakte spier. Computertomografie (CT) is niet zinvol bij de verdenking op PM of DM.

Aanbeveling 13

MRI kan een nuttig (non-invasief) aanvullend onderzoek zijn bij IIM. Indien het spierbiopsie geen of onvoldoende afwijkingen voor de diagnose toont, kan bij blijvende verdenking op DM of PM, MRI bijdragen tot de plaatsbepaling van een tweede biopsie. Bij verdenking op sIBM kan men een CT-scan of MRI vooraf laten gaan aan het nemen van een biopsie uit een verzwakte spier.

Literatuur

- Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, Miller FW. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 1991;18:1693-700.
- Sekul EA, Chow C, Dalakas M. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patient with sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997;48:863-6.
- Lofberg M, Liewendahl K, Lamminen A, Korhola O. Antimyosin scintigraphy compared with magnetic resonance imaging in inflammatory myopathies. *Arch Neurol* 1998;55:987-93.

3.3.3 Serologie

Wetenschappelijke onderbouwing

In de sera van patiënten met DM of PM kunnen auto-antilichamen worden gevonden. De meeste van deze blijken weinig specifiek te zijn, omdat ze ook vaak worden gevonden bij andere reumatische aandoeningen, zonder dat er sprake is van DM of PM. Men spreekt van myositis-geassocieerde auto-antilichamen: voorbeelden zijn anti-Ro-52, anti-PM/Scl-100, anti-PM/Scl-75, anti-Mas, anti-Ro-60, anti-La en anti-U1-snRNP.

Bij ongeveer 20% van de patiënten met DM of PM worden auto-antilichamen gevonden die min of meer specifiek zijn voor myositis. Voorbeelden van deze myositis specifieke auto-antilichamen (MSAs) zijn anti-Jo-1, anti-Mi-2 en anti-SRP. Deze antilichamen komen voor zover uitgezocht minder of niet voor bij gezonde controlepersonen en andere inflammatoire bindweefselziekten zonder myositis. Daarnaast komen MSAs hoofdzakelijk voor bij DM en PM en zelden bij sIBM. Een bijzondere groep MSAs zijn de auto-antilichamen gericht tegen amino-acyl tRNA synthetase (anti-ARS), waartoe ook het anti-Jo-1 behoort. Deze groep is geassocieerd met het voorkomen van het zogenoemde anti-synthetasesyndroom, dat bestaat uit een combinatie van myositis, interstitieel longlijden, polyartralgie, fenomeen van Raynaud, en een matige respons op immunosuppressieve therapie.

Tabel 14 Serologisch onderzoek bij IIM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Diagnostische criteria	Resultaten (% per diagnosegroep)
Love 1991 ¹	C	Retrospectief	PM 48; DM 70 (volwassenen); sIBM 23	Bohan 75, Mikol 86	Anti-ARS: in PM 33%, in DM 33%, in sIBM 0% Anti-Mi-2: in PM 0%, in DM 13%, in sIBM 0% Anti-SRP: in PM 12%, in DM 0%, in sIBM 0% Anti-ARS geassocieerd met anti-synthetasesyndroom
Hausmanova-Petrusewicz 1997 ²	C	Retrospectief	PM 19; DM 21, reumatische overlapsyndroom (SLE, MCTD, sclerodermie) (volwassenen, kinderen)	Bohan 75, Sharp 72 (overlapsyndroom)	Anti-ARS: in PM 16%, in DM 9% Anti-Mi-2: in PM 0%, in DM 19% Anti-SRP: in PM 5%, in DM 0% Geen MSAs bij reumatische overlapsyndromen Anti-ARS geassocieerd met anti-synthetasesyndroom
Brouwer 2001 ³	C	Retrospectief	PM 198; DM 181 (volwassenen), sIBM 38	Dalakas 91, Verschuuren 97	Anti-Jo-1: in PM 22%, in DM 16%, in sIBM 5% Anti-Mi-2: in PM 9%, in DM 21%, in sIBM 8% Anti-SRP: in PM 7%, in DM 3%, in sIBM 3%
Hengstman 2002 ⁴	C	Retrospectief	PM 41, DM 31 (volwassenen), sIBM 28	Dalakas 91, Verschuuren 97	Anti-Jo-1: in PM 26%, in DM 23%, in sIBM 7% Anti-Mi-2: in PM 11%, in DM 16%, in sIBM 7% Anti-SRP: in PM 7%, in DM 2%, in sIBM 0% Anti-ARS geassocieerd met anti-synthetasesyndroom

Anti-ARS = anti-amino-acyl-t-RNA; anti-Jo-1 = anti-histidyl-transfer-RNA-synthetase; anti-Mi-2 = anti-nucleaire helicase; anti-SRP = 'anti-signal recognition particle'.

Conclusie 13

Niveau 3	De aanwezigheid van myositisspecifieke auto-antilichamen pleit sterk voor myositis: DM, PM en myositis in overlapsyndromen.
	De diagnose sIBM wordt onwaarschijnlijk bij aanwezigheid van anti-Jo-1 auto-antilichamen.
	De aanwezigheid van myositisspecifieke auto-antilichamen draagt niet bij tot nadere differentiëring tussen DM en PM.
C Love ¹ ; Hausmanova-Petrusewicz ² ; Brouwer ³ ; Hengstman ⁴	

Conclusie 14

Niveau 4	De aanwezigheid van auto-antilichamen gericht tegen amino-acyl-tRNA-synthetasen (onder meer anti-Jo-1) is geassocieerd met het anti-synthetasesyndroom (myositis, interstitieel longlijden, artralgie, fenomeen van Raynaud en een matige respons op immunosuppressieve therapie).
	C Love ¹ ; Hausmanova-Petrusewicz ² ; Hengstman ⁴

Overige overwegingen

1. Aanwezigheid van het anti-Jo-1-auto-antilichaam is geassocieerd met het anti-synthetasesyndroom (myositis, interstitieel longlijden, artralgie, Raynaud-fenomeen en een matige respons op immunosuppressieve therapie).
2. Diverse onderdelen van het anti-synthetasesyndroom ontstaan niet simultaan of in een vaste volgorde.
3. Momenteel kan alleen het anti-Jo-1-auto-antilichaam routinematig worden bepaald (zowel door middel van cytoplasmatische immunoblot als met ELISA).

Aanbeveling 14

Serologisch onderzoek is niet geïndiceerd voor de diagnostiek van IIM. Bepaling van anti-Jo-1 kan zinvol zijn wanneer de diagnose sIBM wordt overwogen (aanwezigheid van anti-Jo-1 maakt deze diagnose onwaarschijnlijk) en ter identificatie van het zogenaamde anti-synthetasesyndroom.

Literatuur

1. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991;70:360-74.
2. Hausmanova-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Targoff IN, Blaszczyk-Kostanecka M, et al. Clinical, serological and immunogenetic factors in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthr Rheum* 1997;40:1257-66.
3. Brouwer R, Hengstman GJD, Vree Egberts WTM, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Auto-antibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
4. Hengstman GJD, Brouwer R, Vree Egberts WTM, Seelig HP, Jongen PJ, Venrooij WJ van, et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients; myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 2002;249:69-75.

3.3.4 Biochemie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is uitsluitend niet-vergelijkend onderzoek naar de waarde van de serumcreatinenkinase (sCK)-activiteit voor de diagnostiek van DM, PM en sIBM gepubliceerd.

Bij volwassenen met DM is de sCK licht tot sterk (2 – > 10 x) verhoogd in 20-90% van de gevallen.^{1,2} Patiënten met spierzwakte hebben vaker een verhoogde sCK dan patiënten met alleen huidafwijkingen.

Over idiopathische PM zijn geen goede gegevens beschikbaar, aangezien de series met PM hoogstwaarschijnlijk ook sIBM omvatten. Indien men PM en sIBM tezamen beschouwt, is de sCK in circa 90% van de gevallen verhoogd.

In sIBM is de sCK licht tot matig (< 5 x de bovenwaarde van normaal) verhoogd in circa 80% van de gevallen.^{3,4} In circa 8% is de sCK \geq 10 x verhoogd.⁴

De activiteit van andere serumenzymen (aldolase, lactaatdehydrogenase, alanine-aminotransferase, aspartaat-aminotransferase) is ook vaak verhoogd bij IIM, maar minder uitgesproken dan de sCK.

De bezinkingssnelheid van de erythrocyten (BSE) is slechts bij 50% van de patiënten met DM verhoogd.²

Tabel 15 Biochemisch onderzoek bij IIM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoeks-type	Aantal patiënten	Diagnostische criteria	Resultaten
Felice 2001 ⁴	C	Retrospectief; niet vergelijkend onderzoek	35 sIBM	Griggs	sCK licht (< 2 x) verhoogd bij circa 75% van patiënten; bij circa 15% normaal; bij circa 8% > 10 x verhoogd
Ang 2000 ¹	C	Retrospectief; niet vergelijkend onderzoek	28 DM (> 12 jaar)	Kenmerkende huidafwijkingen met/zonder huidbiopt of klinisch/laboratorium-aanwijzingen voor myositis	CK bij 8/25 verhoogd Normaal CK zowel bij patiënten met als zonder spierzwakte
Lotz 1989 ³	C	Retrospectief; niet vergelijkend onderzoek	48 opeenvolgende patiënten met sIBM	Histopathologische criteria, inclusief gerande vacuolen, endomysiale celinfiltraten en invasie van niet-necrotische spiervezels door mononucleairen	sCK licht tot matig (< 5 x de bovenwaarde van normaal) verhoogd in circa 80% van de gevallen
Bohan 1977 ²	C	Retrospectief; niet vergelijkend onderzoek	81PM/sIBM, 72DM alleen volwassenen	Bohan en Peter	Bij > 95% patiënten is sCK verhoogd

Conclusie 15

	De serumcreatinenkinase (sCK)-activiteit is bij DM meestal verhoogd, variërend van licht (2 x) tot sterk (> 10 x).
Niveau 3	Een normale sCK sluit DM en mogelijk ook PM niet uit.
	Bij sIBM is de sCK in 80% van de gevallen < 5 x verhoogd en in < 10% > 10 x.
	C Ang ¹ ; Bohan ² ; Lotz ³ ; Felice ⁴

Overige overwegingen

Ook bij PM wordt verhoging van sCK gevonden.

Aanbeveling 15

Bepaling van de serumcreatinenkinase (sCK)-activiteit kan een bijdrage leveren aan de diagnose. Een normale sCK pleit evenwel niet tegen de diagnose DM of sIBM. Aanhoudende stijging van sCK-activiteit wijst op activiteit van het ziekteproces.

Literatuur

- Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: A 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:219-23.
- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977;56:266-86.
- Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-47.
- Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut. Observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine* 2001;80:320-7.

3.3.5 Elektromyografie

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is uitsluitend niet-vergelijkend onderzoek naar de waarde van het elektromyogram (EMG) voor de diagnostiek van DM, PM en sIBM gepubliceerd.

Kortdurende, laaggevolteerde polyfasische actiepotentialen werden bij vrijwel 100% van de patiënten met DM, PM en sIBM aangetroffen, terwijl bij drie kwart van de patiënten ook fibrillaties en positieve golven werden gevonden.¹ Spontane spiervezelactiviteit werd in 80-100%

van de gevallen gevonden bij uitgebreid zoeken (inclusief paraspinale musculatuur). Complexe repetitieve ontladingen werden eveneens veel gezien. Patiënten met dermatitis maar zonder spierzwakte kunnen deze EMG-afwijkingen ook tonen. Onderzoek van groepen patiënten met PM is niet verricht.

Bij de meeste patiënten met sIBM wordt een normale zenuwgeleiding gevonden, met uitzondering van die patiënten (18-43%) bij wie ook een polyneuropathie is gediagnosticeerd.²⁻⁴ Abnormale insertie-activiteit is vrijwel altijd aanwezig, evenals fibrillaties en kortdurende, laaggevolteerde polyfasische actiepotentialen.^{3,4} Bij ongeveer drie kwart van de patiënten zijn er ook langdurige, hooggevolteerde polyfasische actiepotentialen, meer in distale dan proximale beenspieren. Barkhaus toonde met kwantitatieve EMG-onderzoeken aan dat sIBM een myopathisch proces is en dat er geen neurogene veranderingen aantoonbaar zijn, behalve bij die patiënten (28%) bij wie ook sprake is van een polyneuropathie. Barkhaus vond op het reguliere EMG van sIBM een gemengd beeld.³

Tabel 16 Elektrofysiologisch onderzoek bij IIM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoeks-type	Aantal patiënten	Diagnostische criteria	Resultaten
Felice 2001 ²	C	Retrospectief, niet vergelijkend onderzoek	35 sIBM	Griggs	Meeste patiënten hebben spontane spiervezel-activiteit Meestal normale zenuwgeleiding, met uitzondering van 6 patiënten > 60 jaar
Barkhaus 1999 ³	C	Retrospectief, niet vergelijkend onderzoek	17 sIBM	'Engel-criteria'	Kwantitatieve MUAP-analyse compatibel met myopathisch proces bij 16/17 patiënten Er kan tevens een polyneuropathie zijn (29%)
Lotz 1989 ⁴	C	Retrospectief, niet vergelijkend onderzoek	48 opeenvolgende patiënten met sIBM	Histologische criteria, inclusief gerande vacuolen, endomysiale celintrafen en invasie van niet-necrotische spiervezels door mononucleairen	Abnormale insertie-activiteit is altijd aanwezig, evenals fibrillaties en kortdurende, laaggevolteerde polyfasische actiepotentialen Meestal normale zenuwgeleiding, met uitzondering van 11 patiënten die tevens polyneuropathie hadden
Bohan 1977 ¹	C	Retrospectief, niet vergelijkend onderzoek	81 PM of sIBM, 72 DM	Bohan en Peter	Bij alle patiënten kortdurende laaggevolteerde afw.; bij 75% spontane spiervezelactiviteit

Conclusie 16

Niveau 3

Het EMG toont bij de meeste patiënten met DM, PM en sIBM een 'myopathisch' beeld, gekenmerkt door kortdurende en laaggevolteerde spieractiepotentialen en vaak ook spontane spiervezelactiviteit. Hoewel afzonderlijke onderzoeken over PM ontbreken, zijn er geen gegevens die wijzen op verschillen van PM en DM. Bij sIBM toont het reguliere (niet-kwantitatieve) EMG behalve het voorgaande vaak ook hooggevolteerde brede polyfasische spieractiepotentialen in een arm patroon.

C Bohan¹; Felice²; Barkhaus³; Lotz⁴

Overige overwegingen

- EMG kan bijdragen tot het stellen van de diagnose IIM, bijvoorbeeld bij het onderscheid van sIBM met amyotrofische laterale sclerose, maar is niet altijd nodig, bijvoorbeeld wanneer door aanwezigheid van karakteristieke huidafwijkingen de diagnose reeds vaststaat.⁵
- EMG kan bijdragen tot het onderscheid tussen terugval van DM of PM en steroidmyopathie. Bij steroidmyopathie ontbreekt spontane spiervezelactiviteit.⁶
- Mede door het verschil in ziektebeloop (sIBM chronisch vanaf het begin, PM en DM vaak subacut bij aanvang) ontbreekt onderzoek van goed vergelijkbare populaties van de drie vormen van IIM.
- De technische uitvoering van het EMG bij myopathieën staat beschreven in de consensus van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie.⁷

Aanbeveling 16

Elektromyografie toont het beeld van een myopathie. Bij sIBM worden behalve laaggevolteerde polyfasische actiepotentialen en spontane spiervezelactiviteit vaak ook hooggevolteerde brede polyfasische spieractiepotentialen in een arm patroon gezien. Een EMG kan de diagnose ondersteunen.

Literatuur

- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977;56:266-86.
- Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut. Observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine* 2001;80:320-7.
- Barkhaus PE, Periquet MI, Nandedkar SD. Quantitative electrophysiologic studies in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1999;22:480-7.
- Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-47.

5. Badrising UA, Maat-Schieman ML, Duinen SG van, Dijk JG van, Verschuuren JJ, Wintzen AR. 'Inclusion body'-myositis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:553-7.
6. Sandstedt PER, Henriksson KG, Larsson LE. Quantitative electromyography in polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neurol Scand* 1982;65:110-21.
7. Hoeven H van der, Zwarts MJ. EMG bij myopathie. Consensus NVKNF, 1999.

Hoofdstuk 4

Behandeling van volwassenen

4.1 Criteria voor activiteit en schade

4.1.1 Inleiding

De effecten van behandeling van inflammatoire bindweefselaandoeningen worden afgemeten aan de activiteit van het ziekteproces en aan de schade van de aangedane organen. De definities van de begrippen activiteit en schade zijn weergegeven in *hoofdstuk 2*. We beginnen dit hoofdstuk met het benoemen van de criteria voor activiteit en schade bij dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) en sporadische 'inclusion body'-myositis (sIBM) zoals overeengekomen door de werkgroep.

4.1.2 Activiteit van myositis

Activiteit van het ziekteproces kan op grond van bevindingen bij lichamelijk onderzoek aannemelijk zijn en aannemelijk of mogelijk worden gemaakt door onderzoek van serum-CK-activiteit.

1. Progressie van spierzwakte wijst op activiteit van myositis, althans als zwakte door steroidmyopathie of andere oorzaken is uitgesloten. Omgekeerd wijst vermindering van spierzwakte op vermindering van ziekteactiviteit.
2. Stijging van CK-activiteit in het serum gedurende drie opeenvolgende metingen wijst op ziekteactiviteit; de werkgroep is overeengekomen dat de tijd tussen de metingen ten minste een week moeten zijn. Omgekeerd wijst daling van CK-activiteit in het serum gedurende drie achtereenvolgende metingen op vermindering van ziekteactiviteit.
3. Aanhoudend verhoogde CK-activiteit gedurende drie opeenvolgende metingen kan wijzen op ziekteactiviteit; de werkgroep is overeengekomen dat de tijd tussen de metingen ten minste een week moet zijn.
4. Een normale CK sluit ziekteactiviteit niet uit.

4.1.3 Schade bij myositis

Schade kan met zekerheid worden vastgesteld door beeldvormend onderzoek van de musculatuur. Lichamelijk onderzoek kan afwijkingen aan het licht brengen die schade aannemelijk maken.

1. Er is spierschade wanneer vervetting van een spier wordt vastgesteld door beeldvormend onderzoek (MRI of CT).

2. Het is aannemelijk dat spierschade bestaat wanneer atrofie en spierzwakte aanwezig blijven zonder dat ziekteactiviteit kan worden aangetoond; de werkgroep is overeengekomen dat dit gedurende ten minste zes maanden het geval moet zijn.

4.1.4 Activiteit van dermatitis

De huidafwijkingen bieden geen betrouwbare graadmeter van de activiteit van de dermatitis. De uitgebreidheid van de huidafwijkingen is wel kwantificeerbaar.

4.1.5 Schade bij dermatitis

Schade kan worden vastgesteld of kan aannemelijk zijn op grond van bevindingen bij lichamelijk onderzoek, microscopisch onderzoek of beeldvormend onderzoek.

1. Schade bestaat wanneer poikiloderma atrophicans vasculare wordt aangetroffen.
2. Schade is aannemelijk indien een of meer van de volgende afwijkingen aanwezig zijn en blijven bestaan ondanks adequate behandeling: alopecia, calcinosis cuta, lipo-atrofie. Voor de duur dat deze afwijkingen moeten blijven bestaan vooraleer van schade kan worden gesproken, heeft de werkgroep een termijn van een jaar gekozen.

4.2 Evaluatie tijdens het ziektebeloop

4.2.1 Spierkracht

De belangrijkste parameter voor het effect van behandeling is verandering van de mogelijkheid tot het leveren van kracht. Door effectieve behandeling zal de kracht in het algemeen verbeteren, tenzij er bijvoorbeeld sprake is van steroïdmyopathie als bijwerking van de corticosteroid-behandeling; in het laatste geval kan de kracht afnemen ondanks het feit dat de myositis zelf in remissie is.

Kracht kan op veel verschillende manieren worden gemeten. Wij beperken ons hier tot metingen die in de spreekkamer uitvoerbaar zijn, van nek- en extremitetspiers. Deze zijn 'statisch', dat wil zeggen 'isometrisch': tijdens het aanspannen is er geen verkorting of verlenging van de spier. Men meet de kracht die maximaal kan worden geleverd. Deze kracht is onder andere afhankelijk van de gewrichtshoek (ieder gewricht heeft zijn eigen optimale hoek) en uitgangshouding (lig, zit, stand). Gebruikelijk is de kracht bij die gewrichtshoek te bepalen waarbij de 'optimale' kracht kan worden geleverd (in het algemeen een licht gebogen stand).

De meest simpele krachtmeting geschiedt manueel ('manual muscle testing' of MMT) zonder hulpmiddelen, en wordt gescoord volgens de schaal van de Medical Research Council (MRC-schaal, 1976):¹

- o = geen enkele spieraanspanning;
- 1 = wel waarneembare spieraanspanning, maar niet leidend tot beweging;
- 2 = beweging, in het vlak van de zwaartekracht (met uitschakeling van de zwaartekracht);

- 3 = beweging over het hele bewegingstraject, maar niet tegen weerstand;
- 4 = beweging tegen weerstand;
- 5 = normale kracht.

Bij globale oriëntatie meet men twee spiergroepen ter hoogte van de nek (buigers en strekkers) en elf beiderzijds aan de extremiteiten (abductoren van de schouders, buigers en strekkers van de ellebogen, buigers en strekkers van de pols, buigers en strekkers van de heup- en kniegewrichten, en dorsale en plantaire flexoren van de enkels). Blijkt bij eerste onderzoek de spierzwakte zich te beperken tot een deel van het lichaam (bijvoorbeeld de schoudergordel en bovenarmen), dan kan bij vervolgonderzoek de meting van het aantal spiergroepen worden beperkt. Het is van belang deze bevindingen goed te documenteren, aangezien patiënten niet zelden een terugval van hun myositis krijgen.

4.2.2 Spierfunctie

Voor het kwantificeren van handicap zijn verschillende schalen in gebruik. Waarschijnlijk de meest gebruikte daarvan is de gewijzigde schaal van Rankin.² Deze schaal is echter niet specifiek gericht op IIM. Het zorgvuldig documenteren van de beperkingen die patiënten in de praktijk tegenkomen, is wel van groot belang bij de beoordeling van het verloop van de ziekte. Slikstoornissen kunnen het best worden gekwantificeerd met een visuele analoge schaal.

Gewijzigde Rankin-schaal

- o = geen symptomen;
- 1 = er zijn symptomen, maar deze leiden niet tot handicap en interfereren niet met de leefwijze;
- 2 = er is enige handicap, hetgeen gevolgen heeft voor de leefwijze, maar niet zodanig dat patiënt daardoor niet voor zichzelf kan zorgen;
- 3 = er is een duidelijke handicap die gevolgen heeft voor de leefwijze of die een volledig onafhankelijk bestaan onmogelijk maakt;
- 4 = er is een matig ernstige handicap, met symptomen die een onafhankelijk bestaan onmogelijk maken, maar de patiënt behoeft geen voortdurende aandacht tijdens dag en nacht;
- 5 = ernstige handicap, geheel afhankelijk, behoeft voortdurend aandacht, dag en nacht.

4.2.3 Huidafwijkingen

Evaluatie van de veranderingen van de huidafwijkingen kan naar het oordeel van de werkgroep het best gebeuren door schatting van de uitgebreidheid ervan. Algemeen geaccepteerde systemen daarvoor zijn er niet.

Literatuur

1. Medical Research Council. London: Her Majesty's Stationary Office, 1976:1-2.
2. Swieten JC van, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Gijn J van. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19:604-7.

4.3 Immunosuppressie en immunomodulatie van dermatomyositis en polymyositis

Wetenschappelijke onderbouwing

Initiële behandeling

Hoewel er aanwijzingen zijn dat DM en PM spontaan kunnen herstellen (zie *hoofdstuk 6*), is de algemeen heersende opvatting dat patiënten die spierzwakte hebben, medicamenteus moeten worden behandeld.¹

In enkele onderzoeken werd geconcludeerd dat een langere ziekteduur voor start van de behandeling prognostisch ongunstig is. In deze onderzoeken werd sIBM echter niet geëxcludeerd of afzonderlijk geanalyseerd of is het aannemelijk dat de identificatie van sIBM-patiënten niet goed is geslaagd.²⁻⁵ In een ander onderzoek was er geen relatie tussen ziekteduur tot start van de behandeling en het optreden of de frequentie van terugvallen.⁶

De behandeling van eerste keus is prednison (of het gelijkwaardige prednisolon). Uit het onderzoek van Winkelmann werd geconcludeerd dat behandeling met prednison een gunstig effect heeft, maar in dit onderzoek werd gebruikgemaakt van historische controles, hetgeen vergelijking ernstig bemoeilijkt.¹ Deze therapie (de dosering, duur van de behandeling en de snelheid van dosisvermindering) is door empirie tot stand gekomen; gecontroleerde onderzoeken zijn niet uitgevoerd.

Een veel geciteerd onderzoek is dat van Bunch, waarin behandeling met azathioprine en prednison wordt vergeleken met alleen prednison.^{7,8} De patiënten werden door randomisatie verdeeld over de twee groepen; het onderzoek werd dubbelblind uitgevoerd. Bij de 16 patiënten die het onderzoek voltooiden, werd na drie maanden geen verschil in effect gevonden tussen prednison en de combinatie van prednison en azathioprine. Bij follow-up na twee jaar hadden de patiënten die waren gestart met de combinatietherapie, iets minder beperkingen en gebruikten iets minder prednison, maar de verschillen waren klein en de beoordeling van therapie-effecten geschiedde niet geblyndeerd.⁸ In de artikelen wordt weinig informatie verstrekt over de klinische kenmerken van de patiënten; het is niet duidelijk of het alleen om polymyositis gaat of ook om dermatomyositis. De meeste patiënten waren relatief jong en hadden daarom waarschijnlijk geen sIBM, maar een opmerking daarover ontbreekt.

Behandeling bij terugval na succesvolle therapie

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar het beste beleid bij terugval na succesvolle behandeling. In het algemeen wordt in deze situatie de eerste behandeling (met prednison) opnieuw ingezet, waarbij door 'trial and error' wordt gezocht naar een optimale onderhoudsdosering. Het is niet bekend of hier dan een middel van tweede keus aan dient te worden toegevoegd.

Beleid bij falen van behandeling met prednison

De behandeling met prednison faalt als voldoende verbetering uitblijft. Andere criteria voor falen van de behandeling zijn: frequent terugvallen of onacceptabele bijwerkingen. In deze situaties moet een middel van tweede keus worden voorgeschreven. Het is niet bekend welk middel de voorkeur verdient. Geadviseerd zijn azathioprine, methotrexaat, ciclosporine A, cyclofosfamide en intraveneus immunoglobuline.^{9,10} Er zijn vier gerandomiseerde, gecontroleerde trials verricht naar de te verkiezen behandeling bij falen van prednison (zie *tabel 17*).¹¹⁻¹⁴ Patiënten met sIBM waren geëxcludeerd. In één van deze onderzoeken werd een effect gevonden van intraveneuze toediening van immunoglobulinen (IVIG) bij een klein aantal patiënten met DM.¹² De spierkracht verslechterde weer direct na staken van de infusies. In de andere drie onderzoeken, eveneens bij een zeer klein aantal patiënten, werd slechts een gering, waarschijnlijk niet klinisch relevant, effect gevonden van verscheidene behandelingen, zonder verschil met placebo of tussen de verschillende behandelingen.^{11,13,14}

In niet-gecontroleerde patiëntbeschrijvingen zijn gunstige resultaten gemeld van een groot aantal verschillende middelen uit de cytostaticagroep en andere behandelingen, zoals totale lichaamsbestraling.

Behandeling van dermatitis, in het bijzonder amyopathische dermatomyositis

Gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) voor de behandeling van amyopathische DM zijn niet verricht. Men is algemeen van oordeel dat de aangedane huid bescherming behoeft tegen zonlicht. In een Amerikaanse richtlijn wordt op basis van consensus door deskundigen geadviseerd amyopathische DM in eerste instantie te behandelen met hydroxychloroquine, indien de afwijkingen althans niet ernstig zijn.¹⁵ Zijn ze wel ernstig of is hydroxychloroquine onvoldoende werkzaam, dan is behandeling met prednison in een dosering van 1 mg/kg lichaamsgewicht geïndiceerd. Volgens andere deskundigen kan met een lagere dosis prednison worden volstaan wanneer men tevens methotrexaat voorschrijft in een wekelijkse dosis van 2,5 tot 25 mg.¹⁶

Behandeling van longcomplicaties

Longaandoeningen kunnen voorkomen als complicatie bij DM en PM. Verschillende ziekteprocessen kunnen hieraan ten grondslag liggen: interstitiële longziekte ten gevolge van alveolitis met of zonder fibrose, aspiratiepneumonie ten gevolge van ademhalingszwakte of mobiliteitsstoornis van de slokdarm, opportunistische infecties.¹⁷ Onder de interstitiële longziekten bij patiënten met DM en PM worden diverse pathologische beelden ondergebracht die een verschillende prognose hebben.¹⁸

Er bestaan geen gecontroleerde onderzoeken naar de beste behandeling van DM of PM gecompliceerd door interstitiële longziekte. In verschillende publicaties van ziektegeschiedenissen of in retrospectieve patiëntenseries worden gunstige resultaten gemeld van behandeling met corticosteroiden, al dan niet in combinatie met immunosuppressiva zoals azathioprine, cyclofosfamide, ciclosporine en tacrolimus.¹⁹⁻²⁶

Tabel 17 Medicamenteuze behandeling van adulte polymyositis en dermatomyositis, bewijskracht: gebruikte onderzoeken (gerandomiseerde gecontroleerde trials)

Auteur	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Inclusiecriteria	Interventie	Effectmaat	Resultaat	Opmerking
Miller 1992 ¹¹	B	RCT Blind	DM: 16 PM: 19 Overlap: 4	B&P; Exclusie sIBM Onvoldoende prednison-effect	Plasmaferese, Leukaferese vs simulatieferese	Spierkracht + ADL	Geen significant verschil	DM en PM niet afzonderlijk getest
Dalakas 1993 ¹²	B	RCT Blind	DM: 15	Karakteristieke huid/spier afw.	IV IG vs placebo	Gewijzigde MRC + foto's huid	Significante verbetering Verslechtering met placebo	
Villalba 1998 ¹³	B	RCT Open	DM: 11 PM: 18 Overlap: 1	B&P Exclusie sIBM Onvoldoende prednison-effect	MTX oraal + AZA vs MTX i.v. + leukovorine	Spierkracht + ADL	Geen significant verschil	DM en PM niet afzonderlijk getest
Vencovsky 2000 ¹⁴	B	RCT Open	DM: 20 PM: 16	B&P Exclusie sIBM	MTX oraal vs CyA	Functietest Klinisch Beperkingenschaal	Geen verschil MTX vs CyA Geen verschil DM vs PM	

RCT = randomized controlled trial; B&P= Bohan en Peter; IVIG= intraveneus immunoglobulinen, MTX = methotrexaat; AZA = azathioprine; CyA = ciclosporine A.

Conclusie 17

Niveau 4	Prednison is de behandeling van eerste keus bij adulte DM en PM. D Mening van experts
----------	--

Conclusie 18

Niveau 4	Het beste beleid bij terugval na aanvankelijk goed herstel is niet bekend. De behandelaar heeft de keuze tussen opnieuw instellen van de eerste behandeling of een combinatie van de eerste behandeling met een immunosuppressivum (azathioprine, methotrexaat). D Mening van experts
----------	--

Conclusie 19

Niveau 3	Bij falen van de behandeling met prednison wordt een andere behandeling ingesteld of toegevoegd. Van andere middelen is geen of een gering gunstig effect aangetoond, terwijl er frequent significante bijwerkingen optreden. Met methotrexaat per os (tot 25 mg/week) en azathioprine (tot 3 mg/kg/dg) is de meeste ervaring opgedaan. IVIG kan een kortdurend gunstig effect hebben bij sommige patiënten met DM. C Dalakas ¹² ; Miller ¹¹ ; Villalba ¹³ ; Vencovsky ¹⁴
----------	--

Conclusie 20

Niveau 4	De aangedane huid behoeft bescherming tegen zonlicht. Behandeling met hydroxychloroquine vormt de initiële behandeling van niet-ernstige amyopathische DM. De behandeling van ernstige amyopathische DM verschilt niet van die bij DM. D Drake ¹⁵ ; Kasteler ¹⁶
----------	--

Conclusie 21

Niveau 4	Het beste beleid bij interstitiële longziekte is niet bekend. D Mening van experts
----------	---

Overige overwegingen

Bij de beslissing om te starten met behandeling zal steeds een afweging dienen te worden gemaakt tussen het te verwachten effect, de ernst en de mate van progressie van symptomen en beperkingen en de te verwachten bijwerkingen. Ondanks het mogelijke voorkomen van een spontane remissie (zie boven) zal in het algemeen bij het bestaan van spierzwakte tot starten met behandeling moeten worden besloten. Als de patiënt met DM of PM geen spierzwakte heeft, kan soms het bestaan van andere klachten of symptomen, zoals ernstige huidafwijkingen of invaliderende inspanningsgebonden spierpijn of spierstijfheid, reden zijn voor behandeling. Algemeen is men van mening dat te lage doseringen een belangrijke oorzaak zijn van falen van therapie. Men adviseert een startdosis prednison van 1-1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag per os gedurende vier tot zes weken, gevolgd door zeer geleidelijke dosisreductie over de duur van ongeveer een jaar. Experts menen op basis van empirie dat de kans op terugval groter is bij snellere dosisvermindering, maar ook dit is niet onderzocht. Sommigen menen dat een lage dosis prednison, bijvoorbeeld 10 mg/dag, na een succesvolle behandeling nog een jaar moet worden gecontinueerd ter voorkoming van terugval, maar hierover verschillen de meningen. De opvatting dat een alternerend dosisverminderingsschema de kans op bijwerkingen vermindert, wordt door velen gedeeld, maar ook hiervoor is geen wetenschappelijke onderbouwing. Aangezien een gunstig effect van behandeling op de klinische symptomen vaak pas na enige tijd optreedt, kan pas na ongeveer drie maanden worden vastgesteld of de behandeling effect heeft. Bij uitzondering kan spierzwakte leiden tot ademhalingszwakte of tot ernstige slikstoornissen en daardoor levensgevaarlijk zijn. Bij de behandeling daarvan kan men naar het oordeel van de werkgroep kiezen tussen intraveneuze toediening van hoge doses methylprednisolon of intraveneuze toediening van immunoglobulinen. Sommige werkgroepleden hebben ervaren dat IIM met interstitiële longziekte en anti-Jo-1-antilichamen minder gunstig op medicatie reageert en langer moet worden behandeld. Bij het bepalen van de optimale dosering van prednison en de selectie van middelen van tweede keus zullen de bijwerkingen voor de individuele patiënt een belangrijke, soms doorslaggevende rol spelen. Bij eventuele keuze voor intraveneuze immunoglobulinen moeten de hoge kosten en het tijdsbeslag voor de patiënt van deze behandelingen mede in overweging worden genomen,

vooral gezien het feit dat staken van de behandeling vaak leidt tot onmiddellijke terugkeer van de ziekteverschijnselen.

Voorts is de werkgroep van mening dat bij uitblijven van een positief effect op het gebruik van prednison heroverweging van de diagnose dient plaats te vinden. Het (opnieuw) nemen van een spierbiopt kan hiervan onderdeel zijn.

Aanbeveling 17

De behandeling van eerste keus van DM en PM is prednison in een dosering van 1-1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag per os gedurende vier tot zes weken, gevolgd door zeer geleidelijke dosisreductie over de duur van ongeveer een jaar. Bij falen wordt een behandeling toegevoegd of een andere behandeling ingesteld. Eventuele bijwerkingen bepalen mede of een onderhoudsdosering prednison ter voorkoming van terugval kan worden voorgeschreven.

Doseringen

Prednison: 1-1,5 mg/kg/dag in 1-3 doses per os.*

Methylprednisolon: intraveneuze stootdoses van 500-1.000 mg/dag gedurende drie achtereenvolgende dagen.

Azathioprine: 2 mg/kg/dag, maximaal tot 3 mg/kg/dag in drie doses per os. Beginnen met 1 mg/kg/dag, dosering geleidelijk verhogen onder controle van leverfuncties en van rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes.

Methotrexaat: tot 30 mg per week. Beginnen met 7,5 mg ineens eenmaal per week of 3 x 1 tablet van 2,5 mg met intervallen van 12 uur eenmaal per week; dosering zo nodig verhogen na zes weken met 2,5 mg. Op dagen dat geen MTX wordt gebruikt: foliumzuur suppleren 1-2 mg/dg.

Cyclofosfamide: 2 mg/kg/dag oraal in combinatie met prednison onder controle van het bloedbeeld en advies te zorgen voor ruime diurese. Intraveneus 0,5 tot 1 g per m² in 150 ml fysiologisch zout in 60 minuten, zesmaal met tussenpozen van vier weken. Na het infuus moet in 24 uur twee tot drie liter vocht worden gedronken en moeten de witte bloedcellen worden gecontroleerd. Blaasbescherming ter preventie van cystitis met mercapto-ethaan-sulfonzuur, 33% van de cyclofosfamidedosering in milligrammen per os, op twee uur voor en twee en zes uur na infuus.

Immunoglobulinen: 0,4 g/kg op vijf achtereenvolgende dagen per intraveneus infuus. Zorg voor ruime diurese.

* Om de kans op remming van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras te verkleinen verkiezen sommigen een dagelijkse eenmalige dosis 's ochtends.

Aanbeveling 18

Bij uitblijven van een positief effect op het gebruik van prednison dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden.

Aanbeveling 19

De meeste behandelingen vergen nauwgezette controles op bijwerkingen en, in geval van behandeling met corticosteroiden, medicatie ter voorkoming van osteoporose (zie *bijlage 1, paragraaf 1.3*) en ter behandeling van eventuele andere bijwerkingen. Voor dit laatste wordt verwezen naar andere teksten.

Literatuur

1. Winkelmann RK, Mulder DW, Lambert EH, Howard FM, Diessner GR. Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin Proc* 1968;43:545-56.
2. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985;12:1140-8.
3. Lilley H, Dunnett X, Byrne E. Biopsy proven polymyositis in Victoria 1982-1987: analysis of prognostic factors. *J R Soc Med* 1994;87:323-6.
4. Fafalak RG, Peterson MG, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis; best outcome in patients treated early. *J Rheumatol* 1994;21:643-8.
5. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-7.
6. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1998;21:1668-72.
7. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;92:365-9.
8. Bunch TW. Azathioprine with prednisone for polymyositis: a long-term followup. *Arthritis Rheum* 1981;24:45-8.
9. Dalakas MC. Current treatment of the inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:595-601.
10. Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 1997;15:615-48.
11. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380-4.
12. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusion as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
13. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomised crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392-9.
14. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102.
15. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:824-9.
16. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:67-71.

17. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1990;25:1336-43.
18. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:727-33.
19. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-5.
20. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:1215-20.
21. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with ciclosporine. *J Rheumatol* 1999;26:1527-33.
22. Gruhn WB, Diaz-Buxo JA. Ciclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. *J Rheumatol* 1987;14:1045-7.
23. Ito M, Kaise S, Suzuki S, Kazuta Y, Sato Y, Miyata M, et al. Clinico-laboratory characteristics of patients with dermatomyositis accompanied by rapidly progressive interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 1999;18:462-7.
24. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Ciclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitiaal pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 1997;26:24-9.
25. Grau JM, Miro O, Pedrol E, Casademont J, Masanes F, Herrero C, et al. Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement. *J Rheumatol* 1996;23:1921-6.
26. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.

4.4 Immunosuppressie en immunomodulatie van sporadische 'inclusion body'-myositis

Wetenschappelijke onderbouwing

RCT's naar het effect van corticosteroiden zijn niet verricht. Er zijn wel placebogecontroleerde RCT's uitgevoerd naar de effecten van IVIG, IVIG in combinatie met prednison, methotrexaat, β INF1A en oxandronol (een synthetisch androgeen). Enkele van deze onderzoeken toonden een geringe, niet significant gunstiger uitkomst bij gebruik van het actieve middel ten opzichte van placebo (zie tabel 18). Analyses van subgroepen toonden soms een beter effect op beenspieren, soms juist op armspieren.^{1,2} Het is mogelijk dat de niet-significante resultaten in deze onderzoeken een gevolg zijn van een korte behandelduur en een te klein aantal geïncludeerde patiënten. Slechts één onderzoek had een duur van langer dan een halfjaar en betrof meer dan 40 patiënten.³ De resultaten van deze RCT's lijken echter een aanzienlijk, klinisch relevant effect zeer onwaarschijnlijk te maken.

Tabel 18 Behandeling van sporadische 'inclusion body'-myositis, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Auteurs jaartal	Bewijskracht	Onderzoekstype	Populatie inclusief steekproefgrootte	Inclusiecriteria	Interventie	Duur observatie	Uitkomstmaat	Resultaat	Prognostische factoren
Leff 1993 ⁴	B	RCT, 'cross-over', open	11 patiënten prednisonresistent, ernstige zwakte	Bohan en Peter + biopsiebewezen sIBM	AZA+MTX vs i.v. MTXLR	6 mnd	Verbetering, stabilisatie, verslechtering bij MMT en Convery Assessment Scale	AZA + MTX: 2 lichte verb., 4 stab., 2 uitvallers MTXLR: 1 lichte verbetering, 7 stabiel, 1 uitvaller Niet significant	Niet onderzocht
Dalakas 1997 ⁵	B	RCT, dubbelblind	22 ptn, progressieve zwakte, 19 ptn onder behandeling	Griggs 1995	Ivlg vs placebo	3 mnd	MRC (0-200)	3 uitvallers Ivlg: MRC gem. 4:2-5:7% beter Placebo: MRC gem. 2:7-4:5% slechter Niet significant	Niet onderzocht
Walter 2000 ⁶	B	RCT 'cross-over', dubbelblind	22 ptn	Niet gespecificeerd	Ivlg vs Placebo	6 mnd	MRC (0-180) NSS (0-42)	Ivlg: MRC gem. 2:5-4:5% beter NSS: gem. 2:6-6:2% beter Placebo: MRC gem. 4:0-6:8% beter NSS: gem. 0:6-0:8% beter Niet significant	Niet onderzocht
Dalakas 2001 ⁷	B	RCT, dubbelblind	36 ptn. 3 lijns neuro-musculair centrum progressieve zwakte	Griggs 1995	Predn + Ivlg vs predn + placebo	4 mnd	MRC, QMT	Predn + Ivlg: MRC: gem. 2:5% slechter, QMT: 4:4% slechter (armen), 11:5% beter (benen) Predn + placebo: MRC: gem. 3:4% slechter, QMT: gem. 0%:6:8% (benen) beter Patiënten niet significant beter	Niet onderzocht

MTXLR = methotrexaat met leukovarine-'rescue'; NSS = Neuromusc. Symptom and Disability Functional Score; QMT = 'quantitative muscle testing'; MMT = 'manual muscle testing' (in MRC-scores); MVICT = 'maximal voluntary isometric contraction testing' (in kg); ITT-analyse = 'intention-to-treat'-analyse.

Tabel 18 Vervolg

Auteurs jaartal	Bewijskracht	Onderzoeks-type	Populatie inclusief steekproefgrootte	Inclusie-criteria	Interventie	Duur observatie	Uitkomstmaat	Resultaat	Prognostische factoren
Muscle Study Group 2001 ⁷	B	RCT Dubbelblind	30 ptn	Griggs 295	βINF1A i.m. vs placebo	6 mnd	Aantallen uitvallers, bijwerkingen QMT, MMT	βINF1A: 1 uitvaller Bijwerkingen: 76 Kracht: licht slechter Placebo: geen uitvallers; bijwerkingen: 68, kracht licht slechter Niet significant beter, slechter	Niet onderzocht
Badrising 2002 ³	A2	RCT Dubbelblind	44 ptn 2 ^e en 3 ^e lijns	Verschuuren '97	MTX vs placebo	11 mnd	QMT	MTX: gem. 0,2% slechter Placebo: gem. 3,4% slechter Niet significant	Niet onderzocht
Rutkove 2002 ²	B	RCT 'Cross-over', Dubbelblind analyse	19 ptn	Griggs '95	Oxandrolon vs placebo	3 mnd	MVICT	Oxandrolon: 15,5 kg verbeterd Placebo: 4,1 kg verbeterd Niet significant Armen meeste verbetering	Niet onderzocht

MTXLR = methotrexaat met leukovarine-rescue; NSS = Neuromusc. Symptom and Disability Functional Score; QMT = 'quantitative muscle testing'; MMT = 'manual muscle testing' (in MRC-scores); MVICT = 'maximal voluntary isometric contraction testing' (in kg); ITT-analyse = 'intention-to-treat'-analyse.

Conclusie 22

Niveau 3

Het is onwaarschijnlijk dat corticosteroiden een langdurig, klinisch relevant effect hebben op het beloop van sIBM.

B Dalakas¹

Conclusie 23

Niveau 2

Er zijn geen immunosuppressiva bekend waarvan een klinisch relevant effect op het beloop van sIBM is aangetoond.

A2 Badrising³
B Dalakas⁵; Leff⁴; Muscle Study Group⁷; Rutkove²; Walter⁶

Conclusie 24

Niveau 4

Onderzoek naar factoren die het effect van behandeling van sIBM beïnvloeden, is niet verricht.

Overige overwegingen

Bij de overweging om een patiënt met sIBM 'op proef' te behandelen met prednison of intraveneuze toediening van immunoglobulinen, moeten de aanzienlijke kans op bijwerkingen, zeker bij deze leeftijdscategorie, respectievelijk de hoge kosten in beschouwing worden genomen. Dit geldt des te meer waar het effect gezien het beloop van de ziekte moeilijk is vast te stellen en de behandeling langdurig moet worden gegeven voordat kan worden geconcludeerd dat de behandeling niet het gewenste effect heeft.

Aanbeveling 20

Patiënten met sIBM moeten in het algemeen niet worden behandeld met prednison, een ander suppressief middel of androgenen, behalve mogelijk in geval van snelle progressie.

Aanbeveling 21

Aan een patiënt die wordt gediagnosticeerd met sIBM moet worden verteld dat het beloop progressief is, maar dat de mate van progressie tussen patiënten sterk wisselt en voor de individuele patiënt niet kan worden voorspeld.

Literatuur

1. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. Controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56:323-7.
2. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomised trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology* 2002;58:1081-7.
3. Badrising UA, Maat-Schieman ML, Ferrari MD, Zwinderman AH, Wessels JA, Breedveld FC, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol* 2002;51:369-72.
4. Leff RL, Miller FW, Hicks J, Fraser DD, Plotz PH. The treatment of inclusion body myositis: a retrospective review and a randomized, prospective trial of immunosuppressive therapy. *Medicine* 1993;72:225-35.
5. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-6.
6. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schroder M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247:22-8.
7. Muscle Study Group. Randomized pilot trial of β INFa (Avonex) in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2001;57:1566-70.

4.5 Symptomatische therapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Het doel van symptomatische therapie is het tegengaan van klachten en verschijnselen van een ziekte, niet het beïnvloeden van het verloop van het ziekteproces. Symptomatische therapie is gericht op het welbevinden van patiënten.

Myositiden kunnen tot een reeks van symptomen aanleiding geven. Sommigen daarvan zijn het gevolg van de aandoening van het skeletspierweefsel, andere worden veroorzaakt door het mee-aangetast zijn van de huid en van organen zoals longen, hart, maagdarmsstelsel en ogen. Wij beperken ons hier tot symptomen van spieren en huid. Symptomen van andere organen komen weinig voor; de behandeling ervan heeft geen myositisspecifieke kenmerken.

Tabel 19 geeft een overzicht van de symptomen. De volgorde in de tabel reflecteert niet per se het gewicht van de symptomen voor de patiënt. Literatuur over specifieke symptomatische therapie van huidverkleuring, zwelling van onderhuids weefsel, huidverdunding, haarverlies bij dermatomyositis en monteurshanden ('mechanic hands') is niet beschikbaar.

Tabel 19 Overzicht van symptomen van spieren en huid bij verschillende vormen van myositis

Symptomen van de spier	Symptomen van de huid
Spierzwakte	Verkleuring van de huid
Slikstoornissen	Jeuk
Ademhalingszwakte	Zwelling van onderhuids weefsel.
Spierpijn	Atrofie (verdunding) van de huid
	Haarverlies
	Pijn en bewegingsbeperking door kalkneerslagen in en onder de huid
	Ulcera (bij juveniele dermatomyositis)
	Monteurshanden

Spierzwakte door myositis

'Gezonde' spieren worden sterker door ze extra te oefenen, maar geldt dat ook bij myositis? Het effect van spieroefeningen tijdens zogenoemde stationaire DM en PM is onderzocht in een klein, gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek, zonder placebobehandeling.¹ Ook is er een klein, niet-gecontroleerd onderzoek.² Soortgelijke niet of niet voldoende gecontroleerde kleine onderzoeken zijn verricht bij mensen met actieve DM en PM en met sIBM.^{3,5} Geen van de onderzoeken vermeldt blinding van deelnemers en observatoren. Het blijkt dat mensen door licht tot matig oefenen worden gestimuleerd tot steeds meer oefenen. Er ontstaan geen symptomen die op spierschade wijzen. De onderzoekers meten zonder uitzondering verbetering van spierfunctie of spierkracht en schrijven dat toe aan de oefeningen. De mogelijkheid van een ogenschijnlijke verbetering door meer motivering is niet overwogen en niet uitgesloten. De verrichte onderzoeken wijzen erop dat activiteit geen schade veroorzaakt. Onderzoekingen over het effect van inactiviteit als vorm van behandeling bij myositis zijn niet verricht.

De spierzwakte kan nopen tot voorschrijven van hulpmiddelen en tot aanpassing van de leef-omgeving. Wetenschappelijke literatuur over het effect van deze interventies bij patiënten met myositis ontbreekt.

Tabel 20 Spieractiviteit bij myositis, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Aantal ptn	Aantal controles	Interventies	Effectmaat	Resultaat
Wiesinger 1998 ¹	B	7	7	Aerobic, 2-3 dgn/wk, 6 wkn	S (isokinetisch) A	Verbetering op alle effectmaten
Alexanderson 1999 ²	C	10	Geen	Vershillende, 5 dg/wk, 12 wkn	P, S, K	Verbetering van 'functionele indexscore'
Wiesinger 1998 ³	C	8	5	Aerobic, 2-3 dgn/wk, 6 wkn, 1 dg/wk, 18 wkn	S (isokinetisch) A	Verbetering op alle effectmaten
Alexanderson 2000 ⁴	C	11	Geen	Vershillende 5 dgn/wk, 12 wkn	P, S, K	Verbetering 'functionele indexscore'
Spector 1997 ⁵	C	5	Geen	Spierversterkend om de dag, 12 wkn	S (dynamisch en statisch)	Verbetering dynamische spierkracht

P = diverse maten voor 'pathologie' (bijvoorbeeld CK, biopsie, MRI, labuitslagen); S = meting van stoornis (bijvoorbeeld spierkracht); A = activiteit; K = kwaliteit van leven of gezondheidstoestand.

Spierzwakte door corticosteroiden

Behandeling met corticosteroiden doet de vethoeveelheid in het menselijk lichaam toenemen, de vetvrije massa afnemen en veroorzaakt atrofie van spierweefsel en spierzwakte. In een klein gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek van met corticosteroiden behandelde harttransplantatiepatiënten (zonder myositis!) is aangetoond dat spieractiviteit tegen weerstand in de toename van de vethoeveelheid en de afname van de vetvrije massa binnen zes maanden geheel teniet kan doen.⁶ Op grond van metingen wordt geconcludeerd tot toeneming van spierkracht, maar ook hier wordt schijnbare toename door betere motivering niet overwogen of uitgesloten.

Tabel 21 Spieractiviteit bij corticosteroidbehandeling na harttransplantatie, bewijskracht: gebruikt onderzoek

Artikel	Mate van bewijs	Aantal ptn	Aantal controles	Interventie	Effectmaat	Resultaat
Braith 1998 ⁵	A2	7	7	Spierversterkend 1-2 dgn/wk, 6 mnd	'Dual X-ray'-absorptiometer	Doet vettoename teniet
Braith 1998 ⁵	B	7	7	Spierversterkend 1-2 dgn/wk, 6 mnd	Krachtmeting	Verbetering spierkracht

Slikstoornissen

Er zijn mededelingen over een gunstig resultaat van cricofaryngeotomie bij enkele patiënten met slikstoornissen door sIBM.⁷ Percutane endoscopische gastrostomie zou een alternatief kunnen zijn, maar publicaties daarover ontbreken.

Ademhalingsondersteuning

Er zijn enkele mededelingen over ervaringen bij toepassing van beademing bij ademhalingszwakte van patiënten met PM of DM.⁸

Pijn en pruritus

Mededelingen over de symptomatische behandeling van pijn en van jeuk bij DM zijn niet gevonden.

Kalkneerslagen

Kalkneerslagen in huid en spieren kunnen pijn en bewegingsbeperking tot gevolg hebben. Er zijn aanwijzingen dat men kalkneerslagen kan voorkomen door snel instellen van diagnostiek en effectieve immunosuppressieve therapie.^{9,10} Spontane regressie van niet-ernstige vormen van calcinosis is gerapporteerd.¹¹ Als onderhuids of in de spieren eenmaal flinke kalkneerslagen zijn ontstaan, vormen ze een groot probleem. Al of niet gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken over de behandeling ervan ontbreken. Er zijn verschillende 'beschrijvingen' van een gunstig effect van diltiazem bij individuele patiënten.¹¹⁻¹³ Chirurgische verwijdering van kalkneerslagen is vaak de enige therapeutische optie, hoewel kalkneerslagen daarna vaak recidiveren.

Tabel 22 Symptomatische behandeling van respectievelijk slikstoornissen, ademhalingsstoornissen en kalkneerslagen, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Aantal ptn	Symptoom	Interventie	Effectmaat	Resultaat
Wintzen 1988 ⁷	C	4	Slikstoornis	Myotomie, musculus cricopharyngeus	Radiologie Duur van maaltijden	Verbetering bij drie ptn
Selva 2000 ⁸	C	3	Hyperventilatie	Nasale/tracheale positieve drukbeademing	Bloedgassen	Normalisatie van bloedgassen
Pachman 1998 ⁹	C	79	Kalkneerslagen	Snelle behandeling	Klinisch	Uitblijven van neerslagen

Conclusie 25

Niveau 3

De beschikbare literatuur wijst erop dat lichte tot matige spieractiviteit van mensen met actieve of stationaire myositis niet tot spierschade leidt en een positief effect heeft op spierfunctie of spierkracht.

B Alexanderson^{2,4}; Spector⁵; Wiesinger^{1,3}

Conclusie 26

Niveau 3

Spieractiviteit kan lichaamsvetverring door corticosteroidbehandeling tegen gaan. Er zijn aanwijzingen voor een positief effect op de spierkracht.

C Braith⁶

Conclusie 27

Niveau 3

Snel instellen van diagnostiek en snelle en effectieve immunosuppressieve therapie dragen mogelijk bij tot preventie van kalkneerslagen in huid en spieren.

C Pachman⁹

Overige overwegingen**Spierzwakte**

Sommige patiënten ervaren oefeningen als positief. Ook door onderzoekers is tot op heden altijd geconcludeerd dat spieroefeningen de spierkracht en/of spierfunctie van patiënten met myositis doen toenemen. Toch meent de werkgroep dat er reden is voor terughoudendheid in het adviseren van oefeningen. De redenen daarvoor zijn het beperkte aantal verrichte onderzoeken, de geringe omvang van de onderzoeken en zwakten in de toegepaste methoden van onderzoek in de onderzoeken.

Spierpijn

De indruk bestaat dat bij mensen met myositis spierpijn bij spieractiviteit eerder ontstaat dan bij anderen. De pijn verdwijnt door rust. Het is niet aangetoond dat overschrijden van de pijngrens tot verslechtering van de spierfunctie leidt. De werkgroep meent dat spieractiviteit die tot pijn leidt, beter kan worden vermeden; wetenschappelijke onderbouwing voor dit standpunt ontbreekt echter.

Acute, heftige myositis kan gepaard gaan met spierpijn, ook bij volledige rust. Naar de behandeling van deze spierpijn zijn geen onderzoeken verricht.

Psychosociale aspecten

Voor een optimale behandeling is aandacht voor psychosociale aspecten nodig.

Aanbeveling 22

Voor zover de algehele conditie dat toelaat, is een actieve levensstijl raadzaam.

Aanbeveling 23

Spierpijn tijdens of na spieractiviteit is naar het oordeel van de werkgroep een signaal om het kalmer aan te doen.

Literatuur

1. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, Seeber A, Volc-Platzer B, Smolen J, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Brit J Rheumatol* 1998;37:196-200.
2. Alexanderson H, Stenstrom CH, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology* 1999;38:608-11.
3. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, Seeber A, Ebenbichler G, Sturm B, et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:1338-42.
4. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:295-301.
5. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997;20:1242-8.
6. Braith RW, Welsh MA, Mills RM, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exercise* 1998;30:483-9.
7. Wintzen AR, Bots GAM, Bakker HM de, Hulshof JH, Padberg GW. Dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1988;51:1542-5.
8. Selva-O'Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laque R, Angel Bosch-Gil J, et al. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology* 2000;39:914-6.
9. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998;25:1198-204.
10. Callen AM, Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Ramsey-Goldman R. Intermittent high dose intravenous methylprednisolone (IV pulse) therapy prevents calcinosis and shortens disease course in juvenile dermatomyositis [Abstract]. *Arth Rheum* 1994;37:R10.
11. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996;23:2152-5.
12. Ichiki Y, Akiyama T, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Kitajima Y. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis and succesful treatment with diltiazem. *Br J Dermatol* 2001;144:894-7.
13. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology* 2000;39:333-40.

Hoofdstuk 5

Diagnostiek en behandeling van kinderen

Volgens de gangbare opinie is juveniele dermatomyositis (JDM) vrijwel de enige idiopathische myositis op kinderleeftijd. De gegevens in de literatuur stemmen met die opvatting in hoofdzaak overeen, maar er moeten toch enkele kanttekeningen bij worden gemaakt. Myositis zonder dermatitis kan geassocieerd aan een inflammatoire bindweefselaandoening voorkomen, ook bij kinderen. PM zonder andere geassocieerde aandoening wordt bij uitzondering op de kinderleeftijd gediagnosticeerd; nader onderzoek zal moeten uitwijzen of het in deze gevallen gaat om DM met laat optredende huidafwijkingen, om DM met weinig huidafwijkingen of om echte idiopathische PM. Zogenaemde 'infantiele myositis' is in de meeste of in alle gevallen een vorm van spierdystrofie gepaard gaande met ontsteking, maar er zijn mededelingen over kinderen met infantiele myositis die goed op behandeling met prednison reageren, hetgeen volgens de auteurs tegen een erfelijke ziekte zou pleiten.^{1,2}

Dit hoofdstuk handelt uitsluitend over idiopathische DM en PM zonder geassocieerde aandoeningen met een debuutleeftijd van 16 jaar of jonger.

5.1 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen

Wetenschappelijke onderbouwing

Diagnostische criteria

De criteria voorgesteld door Bohan en Peter worden in veel onderzoeken over JDM gehanteerd.³ Gegeven de huidige kennis kan als bezwaar tegen het gebruik ervan voor de diagnostiek van JDM worden aangevoerd dat ze geen rekening houden met het voorkomen van ontstekingsinfiltraten bij spierdystrofieën.⁴ Bovendien blijkt uit de literatuur dat artsen bij de diagnostiek van individuele kinderen invasief onderzoek (EMG, biopsieën) vaak vermijden.^{5,7}

Opmerkingen over geselecteerde literatuur

De meest betrouwbare gegevens over klinische kenmerken van grote groepen kinderen met JDM zijn afkomstig van (a) een onderzoek waarbij met prospectief opgezette methoden informatie werd verworven uit verschillende centra over 79 achtereenvolgende nieuw-gediagnosticeerde (minder dan zes maanden geleden) kinderen en (b) een analyse van gegevens over 110 kinderen die allen in één centrum volgens vooraf opgestelde protocollen werden onderzocht

en behandeld.^{7,9} In beide onderzoeken werd uitgegaan van de diagnostische criteria van Bohan en Peter.³ Uit het nu volgende zal blijken dat er aanmerkelijke verschillen zijn tussen deze series. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de gegevens toch stammen uit uiteenlopende tijdstippen in het ziektebeloop van de kinderen. Over amyopathische DM heeft Plamondon uitgaande van strikte diagnostische criteria en van zorgvuldig samengestelde vragenlijsten informatie verkregen van pediatrie dermatologen en reumatologen uit een groot aantal Amerikaanse centra.⁵

Hoe begint de ziekte?

JDM begint met malaise, anorexie (18%)⁷, lichte koorts (16%⁷ en 65%^{8,9}), huidafwijkingen, spierzwakte, of huidafwijkingen plus spierzwakte.^{7,9} Als de ziekte begint met huidafwijkingen (52%), kan het minder dan 1 tot 13 maanden duren (mediaan 2 maanden) voordat spierzwakte volgt.^{8,9} Echter, er zijn ook uitzonderlijke gevallen waarbij spierzwakte uitblijft (amyopathische JDM).⁵ Minder vaak (24%) is van het begin af spierzwakte aanwezig, aanvankelijk zonder huidverschijnselen; deze laatste volgen van minder dan 1 tot 20 maanden later (mediaan 3,2 maanden).^{8,9} Bij uitzondering wordt de diagnose PM gesteld en gehandhaafd (5 van 110).⁷ Het is niet uitgesloten dat deze kinderen een acutane vorm hebben van juveniele DM. Eveneens kunnen van het begin af aanwezig zijn: spierpijn (25%⁷, 73%^{8,9}), dysfonie of dysfagie (24%⁷, 45%^{8,9}) en minder vaak artritis (6%⁷, 35%^{8,9}), lymfoïde adenopathie (8%)⁷, contracturen (8%)⁷, hepatomegalie (2%)⁷ en calcinosis (3%⁷, 23%^{8,9}).

Symptomen en hun prevalentie

De verschijnselen van huid en spieren staan op de voorgrond maar gewrichten, maagdarmlkanaal en bij uitzondering hart en longen kunnen ook bij het proces betrokken zijn. De huidverschijnselen omvatten in volgorde van frequentie (volgens Ramanan):⁷

1. Het teken van Gottron of papels van Gottron (*figuur 1 en 2*), dat wil zeggen een erythemateuze of violette (heliotrope) verkleuring van soms schilferende papels, plaques of maculae ter plaatse van de strekzijde van metacarpofalangeale en interfalangeale gewrichten, ellebogen, knieën of mediale malleoli; de huidlaesies kunnen ook verdikt zijn en in het begin bleek (aanwezig bij begin van de ziekte in 91% van de kinderen).
2. Periunguaal erytheem met abnormale capillairen (aanwezig in 90%). De vaatafwijkingen zijn met een vergrootglas goed zichtbaar en kwantificeerbaar.
3. Erythemateuze of violette verkleuring van de oogleden (*figuur 3*), vaak geassocieerd met oedeem van vooral het bovenste ooglid en teleangiëctasieën (aanwezig bij 83%).
4. Erythemateuze of violette, soms maculaire eruptie ter plaatse van wangen, nek, schouders, rug, 'coeur', ledematen en minder vaak de schedel (41%).
5. Calcinosis van de huid of onderhuids, vaak ter plaatse van aan trauma blootgestelde lichaamsdelen zoals knieën, ellebogen of bilstreek. De kalkneerslagen kunnen de vorm hebben van oppervlakkige ophopingen, diepe tumoreuze vormsels, plaatvormige neerslagen ter plaatse van de fasciën of ze kunnen wijdverspreid zijn en een exoskelet vormen; ze kunnen pijn veroorzaken en leiden tot bewegingsbeperkingen en contracturen (30% of meer).

6. Ulceraties van de huid (30%).
7. Lipodystrofie, dat wil zeggen langzaam progressief verlies van subcutaan vet vooral in de bovenste lichaamshelft (15%).
8. Oedeem van de ledematen in het bijzonder de onderarmen (11%).
9. Alopecia (10%).
10. Lokale hyperpigmentaties (acanthosis nigricans) (10%).
11. Raynaud-fenomeen (9%).
12. Poikilodermie (8%).
13. Monteurshanden, hyperkeratosis met groeven van de handpalmen (4%).
14. Livedo reticularis (3%).

De spierontsteking leidt tot spierzwakte en spierpijn van aanvankelijk overwegend proximaal in de ledematen gelokaliseerde spieren. Ook de spieren van hals, faryngeale spieren en ademhalingspijnen kunnen verzwakken. Pachman maakt melding van zwakte bij het kauwen.^{8,9} Secundair kunnen contracturen ontstaan. De uitwendige oogspieren blijven gespaard. De artritis is niet destructief en leidt niet tot deformatie, en lijkt daardoor op die bij SLE (60%).⁷ Tandvleesontsteking en ulcera in de mond komen met enige regelmaat voor (bij respectievelijk 11% en 35%).⁷

Gastro-intestinale afwijkingen ten gevolge van vasculopathie of vasculitis zijn volgens Ramanan ongewoon.⁷ In een serie van 105 patiënten met JDM werd eenmaal gastro-intestinale bloeding ten gevolge van een geperforeerd ulcus geconstateerd en werd eenmaal radiografisch bewijs voor vasculitis waargenomen. Pachman vermeldt 'melaena' bij 10 van 79 recentelijk gediagnosticeerde kinderen. Dysfagie (44%) en dysfonie (41%) ten gevolge van spierzwakte zijn frequent aanwezig. De dysfagie kan leiden tot een teveel aan speeksel in de mond.^{8,9} Longafwijkingen in de zin van interstitiële longfibrose zijn beschreven, maar zijn uitzonderlijk.^{7,9} Cardiale afwijkingen op het elektrocardiogram zijn niet zeldzaam, maar klinische symptomatologie is in twee grote patiëntenseries niet gezien.^{7,9} Oogheelkundige afwijkingen: retinopathie is zeldzaam en niet gezien in de patiëntenseries van Pachman en Ramanan. Ooglidafwijkingen komen wel voor en zijn beschreven onder huidafwijkingen.

5.2 Aanvullende diagnostiek

5.2.1 Pathologie

De aantasting van het spierweefsel is ongelijkmatig. Resultaten van onderzoek over JDM moet men zoeken in onderzoeken over DM. De meest kenmerkende afwijkingen – die van de kleine intramusculaire vaatjes en de perifasciculaire atrofie – zijn bij kinderen duidelijker en komen frequenter voor dan bij volwassenen (zie *hoofdstuk 3* over de pathologie van dermatomyositis).

5.2.2 Beeldvorming

Weefseloedeem kan worden vastgesteld door middel van 'short tau inversion recovery' (STIR)-'magnetic resonance imaging' (MRI) (dit is hetzelfde als T2-gewogen MRI met vetsuppressie). Oedeem van spierweefsel komt voor bij ontsteking, maar kan ook bij andere aandoeningen worden gezien, zoals rabdomyolyse.¹⁰ In een onderzoek van Kimball werd een toegenomen STIR-signaalintensiteit in huid (58%), subcutaan vet (85%), fascie (50%) en spieren (50%) gevonden.⁶ De huid- en fascie-afwijkingen werden frequenter in de dijen dan in de gluteusspieren gevonden (67 vs 20%), terwijl het omgekeerde het geval was met betrekking tot subcutaan oedeem (50% in de gluteusspieren vs 32% in de dijen). Er bleek geen goede correlatie van de MRI-afwijkingen met spierzwakte of serum-CK-activiteit te zijn. Wel was er een significante correlatie tussen MRI-afwijkingen in de huid en de klinisch waargenomen huidafwijkingen en een sterke significante relatie tussen de MRI-afwijkingen in de spier en een globale inschatting van de ziekteactiviteit.

5.2.3 Biochemische en serologische afwijkingen

De activiteit in het serum van een of meer van de enzymen CK, ASAT en ALAT is bij 82% van de kinderen verhoogd.⁷ ASAT is het meest sensitief, daarna komt CK-activiteit. De CK-activiteit kan tot ongeveer 30.000 u/l oplopen.⁷ Antilichamen hebben voor de diagnostiek van JDM voornamelijk geen betekenis.

Tabel 23 Diagnostische waarde van ziekteverschijnselen en van aanvullende diagnostiek bij JDM, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Artikel	Bewijskracht	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Diagnostische criteria	Methode	Resultaat
Ramanan 2002 ⁷	C	Serie, opeenvolgend, volgens protocol onderzocht	110	Bohan en Peter gemodificeerd	Analyse	Klinische en serologische kenmerken
Pachman 1998 ⁹	C	Opeenvolgend, serie, gestructureerde vragenlijst & interview	79	Bohan en Peter	Analyse	Klinische kenmerken
Pachman 1995 ⁸	C		80	Bohan en Peter	Analyse	Klinische kenmerken
Plamondon 2001 ⁵	C	Vragenlijst	41	Euwer en Sontheimer	Inventarisatie	Klinisch kenmerk
Kimball 2000 ⁶	C	Prospectief, geblyndeerd, niet vergelijkend onderzoek; kleine groep controles	23 waarschijnlijk en zekere DM, 3 DM + bindweefsel-aandoening	Niet genoemd	STIR-MRI	Toegenomen signaalintensiteit (STIR) in huid (58%), subcutaan vet (85%), fascie (50%) op het niveau van de dijen of de gluteusspieren Alleen significante correlatie tussen MRI en klinische huidafwijkingen
Schedel 1995 ¹⁰	B	Vergelijkend		Niet genoemd	MRI	Specificiteit spieroedeem

5.2.4 Elektromyografie

Onderzoeken naar de diagnostische waarde van elektromyografie bij JDM zijn niet beschikbaar.

Conclusie 28

Niveau 3	Kinderen met JDM hebben bij aanvang van de ziekte veelvuldig algemene ziekteverschijnselen
	C Pachman ^{8,9} ; Ramanan ⁷

Conclusie 29

Niveau 3	Dermatomyositis kan ook op de kinderleeftijd amyopathisch zijn.
	C Plamondon ⁵

Conclusie 30

Niveau 3	Klinisch relevante verschijnselen van het maag-darmstelsel, zoals perforatie of macroscopisch bloedverlies, zijn een uitzondering. Subklinisch bloedverlies uit de maag-darm doet zich waarschijnlijk slechts bij een kleine minderheid van de patiënten voor. Afwijkingen van longen en hart zijn als regel subklinisch. De associatie van interstitiële longfibrose en JDM is uitzonderlijk.
	C Ramanan ⁷

Conclusie 31

Niveau 3	Oedeem van de huid, van onderhuids weefsel en van spierweefsel is bij een hoog percentage van de patiënten aanwezig en kan door middel van STIR-MRI worden vastgesteld.
	C Kimball ⁶

Conclusie 32

Niveau 3	De criteria van Bohan en Peter blijken niet te voldoen voor de diagnostiek van de individuele patiënt.
	C Arahata ⁴ ; Plamondon ⁵ ; Ramanan ⁷

Overige overwegingen

1. De huidafwijkingen kunnen voor het stellen van de diagnose DM voldoende zijn.
2. De activiteit van spierenzymen kan bij kinderen met JDM normaal zijn, ook als spierzwakte aanwezig is.
3. In diagnostische twijfelgevallen gaat het vooral om het onderscheid van JDM met overlap-syndromen, met SLE en met sclerodermie.

4. Hoewel onderzoek over het risico op het krijgen van kanker bij kinderen met JDM ontbreekt, zijn er geen aanwijzingen dat dit verhoogd is.

Aanbeveling 24

De diagnose amyopathische JDM kan worden gesteld op grond van de aanwezigheid van enkele specifieke en minder specifieke huidafwijkingen. Het meest kenmerkend zijn de Gottronse papels of plaques en de erythematuze of violette verkleuring met oedeem van de oogleden.

Aanbeveling 25

Zijn er behalve de genoemde huidafwijkingen ook aanwijzingen voor myositis, zoals spierzwakte, verhoogde activiteit van CK in serum of oedeem van de spier bij MRI, dan kan de diagnose JDM worden gesteld.

Aanbeveling 26

Invasief onderzoek naar de pathologie van het spierweefsel is gerechtvaardigd als de huidafwijkingen niet voldoende overtuigend zijn voor het stellen van de diagnose.

Aanbeveling 27

Het verdient aanbeveling het spierbiopt te nemen uit oedemateus spierweefsel.

Aanbeveling 28

Voor de diagnose juveniele PM zijn het uitsluiten van andere spierziekten (met name spierdystrofie) en derhalve het onderzoek van een spierbiopt noodzakelijk.

Literatuur

1. Tutuncuoglu S, Tegkul H, Demirtas E, Uysal S. Infantile polymyositis with normal serum creatine kinase level. *Brain Dev* 1997;19:63-5.
2. Vajsar J, Jay V, Babyn P. Infantile myositis presenting in the neonatal period. *Brain Dev* 1996;18:415-9.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-7, 403-7.
4. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibres invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
5. Plamondon S, Dent PB. Juvenile amyopathic dermatomyositis-evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol* 2000;27:2031-4.
6. Kimball AB, Summers RM, Turner M, Dugan EM, Hicks J, Miller FW, et al. Magnetic resonance imaging of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. *Arthr Rheum* 2000;43:1866-73.

7. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:833-57.
8. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Pathophysiology and disease expression. *Ped Clin N Am* 1995;42:1071-98.
9. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998;25:1198-204.
10. Schedel H, Reimers CD, Vogl T, Witt TN. Muscle edema in MRI imaging of neuromuscular diseases. *Acta Radiol* 1995;36:228-32.

5.3 Evaluatie van het ziektebeloop

De belangrijkste ziekteverschijnselen bij JDM zijn spierzwakte en huidafwijkingen, in die volgorde.

5.3.1 Spierkracht

Spierkracht kan men op op een groot aantal wijzen evalueren, bijvoorbeeld:

1. door manueel onderzoek of door onderzoek met een handmyometer (zie *paragraaf 4.2*). Deze methoden zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan vier jaar;
2. met aan tijd gerelateerde functietests. Deze kunnen veelal niet worden verricht door flink verzwakte kinderen;
3. met een visuele analoge schaal die door de behandelende arts kan worden ingevuld. Een dergelijke schaal is niet specifiek voor spierzwakte;
4. met een gevalideerde vragenlijst, de Childhood Health Assessment Questionnaire. Deze methode geeft subjectieve oordelen weer over de spierfunctie en andere aspecten van welzijn, door ouders of patiënten en is waarschijnlijk weinig gevoelig voor geringe afwijkingen van normaal;¹
5. de Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS). Deze omvat een reeks van 14 eenvoudige functieproeven van vooral rompspieren en spieren proximaal in de extremiteiten.²

De functieproeven van de CMAS zijn afhankelijk van spierkracht en uithoudingsvermogen en worden ieder volgens een ordinale schaal beoordeeld. Ze vergen samen ongeveer 15 minuten onderzoek. De scores bleken bij onderzoek van kinderen van 4-16 jaar niet leeftijdsafhankelijk. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid is hoog en varieert voor de verschillende items van 0,77 tot 1. De intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid (0,97-0,99) is onderzocht door tien beoordelaars een tweede onderzoek te laten verrichten, ongeveer een halve dag na het eerste. De gevoeligheid van de CMAS voor veranderingen is nog niet onderzocht. De functieproeven en de beoordeling ervan zijn weergegeven in *bijlage 1, paragraaf 1.1*.

5.3.2 Huidafwijkingen

De veranderingen in de huidafwijkingen kunnen naar het oordeel van de werkgroep het best worden gevolgd door schatting van de uitbreidbaarheid ervan.

Literatuur

1. Huber AM, Hicks JE, Lachenbruch PA, Perez MD, Zemel LS, Renneblom RM, et al. Validation of the childhood health assessment questionnaire in the juvenile idiopathic myopathies. *J Rheumatol* 2001;28:1106-11.
2. Lovell DJ, Lindsley CB, Renneblom RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthr Rheum* 1999;42:2213-9.

5.4 Immunomodulatie en immunosuppressie

Wetenschappelijke onderbouwing

Analyse van het ziektebeloop van series patiënten met juveniele DM toont dat dit monocyclisch, polycyclisch of chronisch remitterend kan zijn.¹⁻³ Langdurige remissies komen voor. Voorspellers van het ziektebeloop zijn niet bekend; dit bemoeilijkt de beoordeling van het effect van behandeling.

Initiële behandeling

Uit een oud beschrijvend onderzoek blijkt dat ondanks neiging tot spontane remissie de ziekte onbehandeld een mortaliteit heeft van 30% en in 30% van de gevallen tot ernstige morbiditeit (contracturen) leidt.⁴ Evenals bij de adulte vorm van DM gaat men er daarom algemeen van uit dat JDM behandeling behoeft en dat prednison daarvan de belangrijkste pijler is. Naar dosering, duur van de behandeling en snelheid van dosisvermindering zijn geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Evenals bij volwassenen geeft men als initiële dosis 1-2 mg/kg gedurende vier tot zes weken. Dan moet duidelijke verbetering van de spierkracht zijn ingetreden. Over de te verkiezen initiële dosering bestaat geen eenstemmigheid: sommigen kiezen 1 mg/kg, anderen 1,5 of 2 mg/kg. Aangezien de serum-CK-waarden en de BSE bij JDM laag kunnen zijn, ook als de ziekte actief is, heeft men hieraan geen betrouwbare parameters voor het evalueren van herstel.

Als alternatief voor langdurige orale behandeling met corticosteroiden zijn voorgesteld intraveneuze stootdoses methylprednisolon (IVMP) (1/dag 15-30 mg/kg, gedurende drie achtereenvolgende dagen). Laxer rapporteerde complete remissie bij drie van zeven kinderen.⁵ Bij vier anderen was aansluitend orale toediening van prednison nodig. Lang gaf IVMP aan zeven kinderen binnen drie maanden na stellen van de diagnose.⁶ Alle kinderen werden uiteindelijk oraal behandeld met prednison. Volgens Huang was IVMP effectief als initiële therapie bij 13 van 24 behandelde kinderen.⁷

Een tweede alternatief is initiële behandeling met methotrexaat (maximaal 15 mg/m² per week) in combinatie met IVMP en orale prednison. Al Mayouf paste deze behandeling toe bij 12 kinderen met ernstige vormen van JDM.⁸ Het effect werd beoordeeld als gunstig. Behandeling met monoclonale antistoffen (anti-TNF α en anti-CD20) is in onderzoek.

Behandeling bij falen of terugval

Bij falen van de initiële behandeling met prednison pleegt toevoeging van een immunosuppressivum te worden overwogen. Er zijn geen onderzoeken over de vraag wanneer men mag aannemen dat de initiële behandeling heeft gefaald en welk immunosuppressivum dan te verkiezen valt of kan worden toegevoegd. Er is een niet-vergelijkend onderzoek over het effect van methotrexaat (oraal 20 mg/m², 1 x per week) bij 16 kinderen met een corticosteroidresistente of -afhankelijke vorm van JDM.⁹ Bij één van deze patiënten ontstond terugval tijdens de behandeling, bij alle anderen volgde terugval na staken van de behandeling. In publicaties over ziektegeschiedenissen van individuele patiënten wordt het gebruik van cyclofosfamide, ciclosporine en azathioprine beschreven.

Sansome en Al Mayouf rapporteren dat door intraveneuze toediening van immunoglobulinen de behandeling met prednison kan worden gestaakt of de dosering gereduceerd.^{8,10} Volgens Tsai is dit effect tijdelijk.¹¹ Het gaat in deze drie onderzoeken om kleine aantallen zeer verschillende patiënten, met uiteenlopende comedicatie en een sterk verschillend aantal IVIG-giften (1-33). Onderzoeken naar hervatting van behandeling na remissie zijn niet verricht.

Dermatitis

Behandeling van dermatitis is niet bestudeerd in vergelijkende, gecontroleerde onderzoeken of in onderzoeken van series patiënten. Er is een advies van de American Academy of Dermatology.¹² Dit advies betreft zowel volwassenen als kinderen en omvat bescherming tegen zonlicht, lokale applicatie van corticosteroidbevattende crèmes, orale toediening van hydroxychloroquine (onder oogheelkundige controle) en bij ernstige huidafwijkingen orale toediening van corticosteroiden, eventueel in combinatie met methotrexaat (zie onder voor doseringen).

Tabel 24 Intraveneuze toediening van methylprednisolon ter behandeling van juveniele dermatomyositis, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Auteurs, jaartal	Bewijskracht	Onderzoekstype	Populatie (inclusief steekproefgrootte)	Inclusiecriteria	Resultaat	Opmerkingen, commentaar
Laxer 1987 ⁵	C	Retro-spectief	N = 7	Huid, spier en spierenzymen	Bij vroege diagnose en mild beloop kan IVMP steroidsparend werken	Niet bij alle kinderen als initiële therapie, zeer verschillende stootdoseringen en regimes
Lang 1996 ⁶	C	Retro-spectief	N = 7	Bohan en Peter	IVMP combineren met orale steroiden	Tussentijdse verslechtering geconstateerd, door de intervallen van een maand tussen twee giften
Huang 1999 ⁷	C	Retro-spectief	N = 24	Bohan en Peter	13/24 verbetering, waarschijnlijk monocyclisch beloop	Indien binnen 4 mnd geen verbetering van de spierkracht prednison p.o. toevoegen

Tabel 25 Intraveneuze toediening van immunoglobulinen ter behandeling van juveniele dermatomyositis, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Auteurs, jaartal	Bewijskracht	Onderzoekstype	Populatie (inclusief steekproefgrootte)	Inclusiecriteria	Resultaat	Opmerkingen, commentaar
Sansome 1995 ¹⁰	C	Retro-spectief	N = 9	Relaps, steroid-afhankelijk, spierzwakte ondanks adequate prednison-behandeling	6/9 dosisreductie prednison 2/9 steroiddosis onveranderd	Verschillende fasen in ziektebeloop, sterk variabele comedatie
Tsai 1997 ¹¹	C	Prospectieve trial bij geselecteerde patiënten	N = 7	Bohan en Peter	6/7 verbetering met steroidreductie tijdens behandelperiode, echter na staken IVIG geleidelijk achteruitgang	Verschillende fasen in ziektebeloop, sterk variabele comedatie
Al Mayouf 2000 ⁸	C	Retro-spectief	N = 18	Bohan en Peter	12/18 verbetering, met steroidreductie > 50% > 3 maanden	Langdurige IVIG-toediening (2 jaar) Korte follow-up na staken IVIG

Conclusie 33

Niveau 4

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken verricht naar de medicamenteuze behandeling van JDM. Initiële behandeling met oraal toegediende prednison is gebruikelijk, maar is niet wetenschappelijk onderbouwd en steunt op empirie.

Conclusie 34

Niveau 3

Intraveneus toegediende methylprednisolon voorkomt de noodzaak tot orale behandeling met prednison hoogstens bij een minderheid van de kinderen met JDM.

C Laxer⁵; Lang⁶

Conclusie 35

Niveau 3

Behandeling met methotrexaat heeft een steroidsparend effect. Dit effect kan weer teniet worden gedaan na het staken van de methotrexaat.

C Miller⁹

Conclusie 36

Niveau 3

Behandeling met intraveneuze toediening van immunoglobulinen kan tot verbetering leiden en kan een steroidsparend effect hebben. Staken van de immunoglobulinetoeediening kan tot een terugslag leiden.

C Al Mayouf⁸; Tsai¹¹; Sansome¹⁰

Overige overwegingen

1. De dosering oraal toegediende prednison kan worden verminderd als klinische remissie of althans sterke verbetering is bereikt.
2. Toevoeging van een immunosuppressivum komt in aanmerking als vier tot zes weken na aanvang van behandeling met prednison de spierkracht nog niet is verbeterd.
3. Vanwege het risico op verslikincidenten en vanwege het risico op verminderde resorptie door occulte gastro-intestinale vasculopathie of vasculitis dient bij ernstige JDM intraveneuze toediening van prednison te worden overwogen.
4. IVMP kan worden verkozen bij zeer ernstige vormen van JDM (ernstige gastro-intestinale vasculopathie of vasculitis, ademhalingszwakte), maar dient dan te worden gevolgd door dagelijkse orale prednisontherapie.
5. Het verdient aanbeveling bij actieve vasculopathie van de huid, methotrexaat intraveneus toe te dienen in plaats van intramusculair of subcutaan vanwege het risico op necrotische laesies.

Aanbeveling 29

Initiële behandeling van JDM met prednison, 1-2 mg/kg in drie doses per dag gedurende ten minste vier tot zes weken, is gebruikelijk. De werkgroep ziet geen reden hiervan af te wijken. Bij verdenking op betrokkenheid in het ziekteproces van het maag-darmstelsel valt intraveneuze toediening van prednison te verkiezen boven orale toediening.

Aanbeveling 30

Toevoeging van een immunosuppressivum is naar het oordeel van de werkgroep aan te bevelen als behandeling met prednison niet leidt tot verbetering van spierkracht. De werkgroep adviseert hiervoor methotrexaat te kiezen, 1 mg/kg per week subcutaan of intramusculair, of 10 mg/m² oraal eenmaal per week. Methotrexaat heeft relatief geringe bijwerkingen; de ervaring met dit middel bij andere reumatische ziekten is gunstig.

Aanbeveling 31

IVMP kan op verschillende momenten in de behandeling worden toegepast, zoals bij uitblijvend effect van corticosteroiden in de initiële fase of bij terugval na remissie.

Aanbeveling 32

Doseringen

Prednison: 1-2 mg/kg/dag in één tot drie doses per os.

Methylprednisolon: intraveneuze stootdoses eenmaal per dag 15-30 mg/kg gedurende drie achtereenvolgende dagen.

Methotrexaat:

- hoge dosering: 1 mg/kg/week subcutaan (bij actieve myositis of vasculopathie van de huid verdient intraveneuze toediening de voorkeur) of 30 mg/m² per week, maximaal 40 mg per week;
- lage dosering: 10 mg/m² oraal, maximaal 20 mg per week;
- foliumzuur wordt zowel bij hoge als lage doses MTX gesuppleerd, maar niet binnen 24 uur na toediening van MTX. Dosering van foliumzuur: 1 x 5 mg per week.

Immunoglobuline: 1 g/kg lichaamsgewicht in 12-18 uur intraveneus op twee opeenvolgende dagen, of 0,4 g/kg dag intraveneus op vijf opeenvolgende dagen. Een keer per maand gedurende drie maanden.

Cyclofosfamide: 750 mg/m² keer in één uur, intraveneus, 1 x per maand, gedurende zes maanden, met hyperhydratie en blaasbescherming en zo nodig medicatie tegen misselijkheid en braken.

- *Hyperhydratie*: 3.000 ml/m²/24 uur; vanaf één tot drie uur voor cyclo-infuus tot 24 uur na het cyclo-infuus.
- Blaasbescherming met mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna, uromitexan) 33% van de cyclofosfamedosis in milligrammen op t = 0, 4, 8, 12 uur ten opzichte van de start van het cyclo-infuus.
- Tegen misselijkheid en braken ondansetron (Zofran) 5 mg/m² intraveneus onmiddellijk voorafgaand aan cyclo-infuus. Daarna gedurende vijf dagen oraal bij een lichaamsoppervlak < 0,6 m² 2 mg driemaal per dag; bij een lichaamsoppervlak 0,6-1,2 m² 4 mg driemaal daags en bij een lichaamsoppervlak van meer dan 1,2 m² 8 mg driemaal daags.

Ciclosporine: 4 mg/kg/dag in twee doses per os.

Azathioprine: 2 mg/kg/dag in één dosis per os.

Hydroxychloroquine: 3-5 mg/kg/dag in één dosis, maximaal 6,5 mg/kg LBM.

5.5 Symptomatische behandeling van juveniele dermatomyositis

De symptomen die als gevolg van JDM kunnen ontstaan, verschillen van die bij DM door de grotere frequentie en afmeting van kalkneerslagen, het meer voorkomen van ulcera en de aanwezigheid van contracturen. Hier wordt besproken welk beleid kan worden gevolgd ter preventie van contractuurvorming. Behandeling van ulcera is zoals bij andere aandoeningen en zal hier niet worden beschreven. Voor alle andere vormen van symptoombehandeling verwijzen we naar *hoofdstuk 4*.

5.5.1 Fysiotherapie ter preventie van contracturen

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken die valide uitspraken over preventie en behandeling van contractuurvorming mogelijk maken. Evenmin is duidelijk of passieve mobilisatie tijdens actieve myositis tot preventie van contracturen leidt of juist een factor is die tot ontstaan ervan bijdraagt.

Het beleid dat in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht wordt gevoerd ten aanzien van mobiliteit bij JDM, is weergegeven in *bijlage 1, paragraaf 1.2*.

Literatuur

1. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcifications. *J Pediatric* 1983;103:882-8.
2. Spencer CH, Hanson V, Singen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 1984;105:399-408.
3. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000;43:541-9.
4. Bitnum S, Daeschner CW, Travis LB, Dogde WF, Hopps HC. Dermatomyositis. *J Pediatr* 1964;64:101-31.
5. Laxer RM, Stein LD, Petty RE. Intravenous pulse methylprednisolone treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1987;30:328-34.
6. Lang B, Dooley J. Failure of pulse intravenous methylprednisolone treatment in juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 1996;128:429-32.
7. Huang JL. Long-term prognosis of patients with juvenile dermatomyositis initially treated with intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:621-4.
8. Al Mayouf SM, Al-Mazyed A, Bahari S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol* 2000;19:138-41.
9. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, DeNardo BA, Schaller JG. Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1992;35:1143-9.
10. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis – four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995;72:24-8.
11. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, Chiang BL, Chou CC, Hsieh KH. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1997;38:111-5.
12. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996;34:824-9.

Hoofdstuk 6

Prognose en prognostische factoren

6.1 Dermatomyositis en polymyositis

Wetenschappelijke onderbouwing

Methodologie

Voor het beoordelen van de validiteit van onderzoeken naar prognose en prognostische factoren bestaat geen formele CBO-gradering van mate en niveau van bewijs, zoals dat wel het geval is voor de beoordeling van bewijskracht betreffende diagnostiek en therapie. Aanduidingen daarvan zullen in dit hoofdstuk dan ook ontbreken. In deze richtlijn worden DM en PM als verschillende aandoeningen beschouwd. Op enkele uitzonderingen na, zullen daarom alleen die onderzoeken worden besproken die resultaten geven voor PM- en DM-patiënten afzonderlijk. Van de onderzoeken waarin sIBM niet is geëxcludeerd of onderscheiden van PM, worden alleen de gegevens betreffende DM-patiënten besproken. Uit de aard der zaak zijn de onderzoeken retrospectief in opzet. Follow-upgegevens werden op zeer verschillende wijze verkregen. Soms betrof het een schriftelijke enquête, met matige responspercentages.¹ Meestal werden de gegevens verkregen uit de status van patiënten. 'Losses-to-follow up' werden meestal niet of slecht verantwoord.

Natuurlijk beloop

Het natuurlijke beloop van DM en PM is nooit goed bestudeerd. In een publicatie uit 1968 wordt de uitkomst van behandelde DM- en PM-patiënten (kinderen inbegrepen, sIBM niet geëxcludeerd) vergeleken met die van een vergelijkbare groep van onbehandelde patiënten die eerder was bestudeerd (voordat behandeling met prednison gangbaar was).² Een opmerkelijke conclusie was dat een derde van alle niet-behandelde patiënten remissie bereikte. Helaas waren de inclusiecriteria niet duidelijk gedefinieerd, zodat het in theorie mogelijk is dat patiënten met zelf-limiterende ziekten zoals griep of rabdomyolyse waren geïncludeerd.

Mortaliteit en beperkingen op de langere termijn

De meeste onderzoeken naar behandelresultaten betreffen patiënten die werden behandeld met prednison, al dan niet in combinatie met een ander immunosuppressief middel. De mortaliteit voor DM en PM in combinatie met maligniteit wordt veelal afzonderlijk opgegeven.

Controlegroepen ontbreken. De gebruikte uitkomstmaten verschillen sterk tussen de onderzoeken. Bij de adulte DM en PM werd naast de mortaliteit vaak een redelijk inzichtelijk beschreven beperkingenschaal gebruikt. Uitkomsten als 'remissie' of 'verbetering' bleven daarentegen vaak niet of slecht gedefinieerd.

De mortaliteit varieerde bij DM-patiënten, in een variabel aantal jaren na diagnose, van 11 tot 34%.³⁻⁶ Volgens Love bedroeg de mortaliteit in de eerste vijf jaar bij zowel DM als PM circa 25%; daarna was er geen verschil met de sIBM-groep waarin de mortaliteit niet verhoogd was.⁶ Het is de vraag in hoeverre deze cijfers de actuele toestand weergeven. In een recent Engels onderzoek van een gemengde groep van 46 zeer overwegend adulte patiënten (PM 23, DM 14, JDM 1, overlap 8) bedroeg het overlevingspercentage na vijf jaar 95%.⁷

Een gunstige uitkomst op de lange termijn (geen of weinig beperkingen, gemiddelde observatieduur acht jaar) werd vastgesteld bij 71% van de DM-patiënten.⁸ Bij een gemiddelde observatieduur van 2,5 jaar werd meer dan 20% verbetering van spierkracht gevonden bij 60% van de DM-patiënten.⁹ Gemiddeld zeven jaar na aanvang was bij een geselecteerde groep van patiënten met DM en PM (leden van een patiëntenvereniging) het gezondheidsniveau nog steeds minder dan bij controles en waren de fysieke beperkingen op het niveau van patiënten met reumatoïde artritis.¹

Prognostische factoren

Volledig herstel direct na behandeling met prednison werd vastgesteld bij 30% van de DM-patiënten en bij 10% van de PM-patiënten.¹⁰ De voorspellende waarde van aanwezigheid van anti-synthetase- en anti-SRP-antilichamen is bestudeerd in twee onderzoeken van dezelfde onderzoeksgroep. De respons op interventies is relatief ongunstig en de mortaliteit is hoger dan bij PM en DM zonder deze antilichamen.^{6,10} Ongunstige factoren voor overleving van patiënten met DM zijn volgens Maugars hoge leeftijd, maligniteit, longfibrose, anorexie en uitblijven van verbetering van spierkracht.⁸

Prognose bij longcomplicaties

Er zijn veel onderzoeken over longcomplicaties bij groepen DM- en PM-patiënten. In alle onderzoeken werden de Bohan en Peter-criteria gehanteerd, zodat bij de PM-patiënten ook sIBM-patiënten kunnen zijn geïncludeerd. In drie onderzoeken van patiënten met DM en longfibrose of interstitiële longziekte bedroeg het mortaliteitspercentage na een variabel aantal jaren circa 40-60%.¹¹⁻¹³ In een vergelijkend onderzoek van een serie DM- en PM-patiënten was de mortaliteit bij aanwezigheid van longcomplicaties hoger dan bij afwezigheid daarvan.¹⁴ Dezelfde auteurs constateerden later dat er qua mortaliteit en beloop van de myositis geen verschil was.¹⁵ Van alle longcomplicaties is aspiratiepneumonie het meest frequent de doodsoorzaak.¹⁶

Terugval

Gedurende een controleperiode variërend van twee tot vijf jaar werd een jaarlijkse terugval geregistreerd bij een derde tot de helft van patiënten met DM, met PM en met PM + inflammatoire bindweefselziekte (IBZ).¹⁷ Terugval komt het meest frequent voor in de eerste twee jaar, maar wordt ook nog gezien na drie of vier jaar. Terugval in dit onderzoek is bij DM bij 90% symptomatisch en bij PM en PM + IBZ bij ongeveer 50%. Terugval wordt het meest gezien tijdens de periode van onderhoudstherapie, doch kan bijvoorbeeld ook voorkomen na beëindiging van de behandeling. Ernst van de ziekte en duur tot aanvang van behandeling hebben geen invloed op terugval.¹⁷

Zwangerschap en bevalling

In één retrospectief onderzoek bij 18 vrouwen met 'geïsoleerde myositis' (zonder geassocieerde inflammatoire bindweefselziekten of kanker; zowel PM als DM, sIBM onwaarschijnlijk) werd een verhoogde kans gevonden op spontane abortus, intra-uteriene dood en vroeggeboorte.¹⁸ Er was geen verschil tussen vrouwen met 'actieve' en 'inactieve' myositis. Drie van de zeven vrouwen die zwanger werden in een 'inactieve' fase van de myositis, onder wie een vrouw die als kind een dermatomyositis had doorgemaakt, kregen een terugval in het derde trimester van de zwangerschap of post partum.

Risico op inflammatoire bindweefselziekte

Het risico op inflammatoire bindweefselziekte is verhoogd, meer bij PM dan bij DM (zie *paragraaf 2.4* over risicofactoren). PM wordt daarom door sommigen beschouwd als onderdeel van een inflammatoire bindweefselziekte.

Risico op maligniteit

Het risico van kanker is voor volwassen patiënten met DM vooral in de eerste drie jaar na het stellen van de diagnose verhoogd*. (Zie ook *paragraaf 2.4* over risicofactoren.)

* Er is ook een associatie tussen necrotiserende myopathie en kanker. Zie voetnoot in *paragraaf 2.4* over risicofactoren.

Tabel 26 Prognose en prognostische factoren bij dermatomyositis en polymyositis van volwassenen: geselecteerde onderzoeken

Auteurs, jaartal	Populatie	Inclusie-criteria	Gemiddelde duur ziekte-controle	Uitkomstmaat	Resultaat	Prognostische factoren
Henriksson 1982 ³	DM: 16	B & P	4 jr	Mortaliteit	20%	
Benbassat 1985 ⁴	DM: 29	B & P	Onduidelijk	Mortaliteit	34% na 3 jaar	
Hochberg 1986 ⁵	DM: 21	B & P	1-12 jr	Mortaliteit	19%	
Love 1991 ⁶	DM: 79 PM: 58	B & P Exclusie sIBM	Onduidelijk	Mortaliteit	5-jaarsoverleving voor DM en PM circa 75%	Aanwezigheid van anti-synthetase en anti-SRP ongunstig
Joffe 1993 ⁰	DM: 40 PM: 35	B & P Exclusie sIBM	Voor zover nodig ter beoordeling behandel-effect	1. Algeheel herstel 2. Gedeeltelijk herstel 3. Geen herstel	Volledig herstel bij DM 30%, bij PM 10%	Aanwezigheid van anti-synthetase en anti-SRP ongunstig Classificatie van herstel niet 'blind'
Fafalak 1994 ⁹	DM: 20	B & P	2,5 jr	Verbetering (20% toename bij dynamometrie quadriceps)	60% verbeterd 15% verslechterd	Ongunstig: langere duur tot behandeling en laag CK Geen invloed: leeftijd, geslacht, diagnose
Maugars 1996 ⁸	DM: 27	B & P	8 jr	Bependingen 1-4 (Henriksson 1982)	71% geen of weinig	Ongunstig: longfibrose, hoge leeftijd, maligniteit, uitblijven van verbetering spierkracht, anorexie
Phillips 1998 ⁷	DM: 23 PM: 9 PM + IBZ: 18	Klinische, chemische, EMG en PA-criteria	DM: 4,7 jr PM: 2,4 jr PM + IBZ: 4,9 jr	Terugval	Jaarlijk aantal terugvallen: DM: 0,38, PM: 0,51, PM + IBZ: 0,35	Geen relatie met tijd tot behandeling of ernst
Chung 2001 ¹	DM: 57 PM: 56	B & P Exclusie sIBM	7 jr 7 jr	Nottingham Health Profile (NPH)	Gemiddeld hoger bij DM en PM dan bij gezonden Lichamelijke beperkingen op zelfde niveau als bij RA	Dit is een geselecteerde groep patiënten

B & P = Bohan en Peter; IBZ = inflammatoire bindweefselziekte;
RA = reumatoïde artritis.

Tabel 27 Mortaliteit bij DM met longcomplicaties: geselecteerde onderzoeken

Auteurs, jaartal	Aantal ptn inclusiecriteria	Interventie	Mortaliteit	Opmerkingen
Hidano 1986 ¹¹	DM met LF: 85 van 637 met DM	Prednison, immunosuppressie	45% t.g.v. LF in maanden na de diagnose	Retrospectief statusonderzoek; 'LF' PA-bewezen bij 22/37
Douglas 2001 ³	DM met interstitiële longziekte: 58	Prednison, immunosuppressie	5-jaarsoverleving 60,4%	
Ito 1999 ¹²	DM met interstitiële longziekte: 16	Prednison, immunosuppressie	10/16 (62%) overleden	

LF = longfibrose.

Conclusie 37*

Er zijn aanwijzingen voor spontaan herstel van dermatomyositis en wellicht polymyositis bij sommige patiënten.

Winkelmann²

Conclusie 38*

Gedurende de eerste twee tot vijf jaar moet rekening worden gehouden met jaarlijkse terugval bij een derde tot de helft van de patiënten met DM, met PM, en met PM in combinatie met inflammatoire bindweefselziekte.

Philips¹⁷

Conclusie 39*

Bij een aanmerkelijke minderheid van de patiënten met DM en waarschijnlijk ook met PM bestaan jaren na aanvang van de ziekte (2,5-7) nog steeds beperkingen.

Fafalak⁹; Maugars⁸; Chung¹

Conclusie 40*

DM en PM geven aanleiding tot verhoogde mortaliteit.

Benbassat⁴; Henriksson³; Hochberg⁵; Love⁶

Conclusie 41*

Het is mogelijk dat myositis en zwangerschap elkaar ongunstig beïnvloeden.

Gutiérrez¹⁸

Conclusie 42*

Patiënten met DM en mogelijk PM hebben een verhoogd risico op maligniteit.

Patiënten met PM hebben een sterk verhoogd risico op een andere inflammatoire bindweefselziekte; in mindere mate geldt dat ook voor DM. PM kan worden beschouwd als onderdeel van een inflammatoire bindweefselziekte.

Zie *paragraaf 2.4* over risicofactoren

* Opgave van het niveau van bewijskracht ontbreekt hier vanwege ontstentenis van een CBO-gradering van prognose en prognostische factoren.

Overige overwegingen

Zoals uit het bovenstaande blijkt, is er een grote schaarste aan onderzoeksgegevens over PM.

Aanbeveling 33

Patiënten behoeven informatie over het variabele ziektebeloop: snel herstel bij een minderheid, kans op terugval vooral in de eerste twee jaar, grote kans op associatie met inflammatoire bindweefselziekte bij PM en kans op maligniteit vooral bij DM.

Aanbeveling 34

Tijdens zwangerschap van vrouwen met 'myositis' of 'myositis in de anamnese' is intensieve controle wenselijk.

Aanbeveling 35

De behandelaar dient alert te zijn op maligniteit bij alle volwassenen met DM of PM en op uitingen van een inflammatoire bindweefselziekte bij PM en DM. Zie *hoofdstuk 3, aanbeveling 6*.

Literatuur

1. Chung YL, Mitchell HL, Houssien DA, Al-Mahrouki H, Carr AJ, Scott DL. A comparative study of outcome in myositis and other musculoskeletal disorders assessed using the Nottingham Health Profile. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:447-50.
2. Winkelmann RK, Mulder DW, Lambert EH, Howard FM, Diessner GR. Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin Proc* 1968;43:545-6.
3. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis – treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scandinav* 1982;65:280-300.
4. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arth Rheum* 1985;28:249-55.
5. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Sem Arthritis Rheum* 1986;15:168-78.
6. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine* 1991;70:360-74.
7. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheum* 2002;41:22-6.
8. Maugars YM, Berthelot JMM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheum* 1996;14:263-74.
9. Fafalak RG, Peterson MGE, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis; best outcome in patients treated early. *J Rheumatol* 1994;21:643-8.

10. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drugs therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-87.
11. Hidano A, Kaneko K, Arai Y, Kikuchi R. Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol* 1986;13:233-41.
12. Ito M, Kaise S, Suzuki S, Kazuta Y, Sato Y, Miyata M, et al. Clinico-laboratory characteristics of patients with dermatomyositis accompanied by rapidly progressive interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 1999;18:462-7.
13. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-5.
14. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25:1336-43.
15. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;47:614-22.
16. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-7.
17. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1998;21:1668-72.
18. Gutiérrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum* 1984;27:291-4.

6.2 Sporadische 'inclusion body'-myositis

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor het beoordelen van de validiteit van onderzoeken naar prognose en prognostische factoren bestaat geen formele gradering van mate en niveau van bewijs, zoals dat wel het geval is voor de beoordeling van bewijs betreffende diagnostiek en therapie. Aanduidingen daarvan zullen in deze paragraaf dan ook moeten ontbreken.

Aangezien veel patiënten met sIBM zijn behandeld met prednison of andere immunosuppressiva, is het natuurlijke beloop van de ziekte niet bekend. Er is slechts één prospectief onderzoek verricht.¹ Dit toonde dat gedurende de observatieperiode het beloop bij de meeste patiënten langzaam progressief was, maar dat de spierzwakte bij een minderheid stabiel bleef. Nadelen van dit onderzoek zijn dat de duur kort was (zes maanden) en het aantal patiënten klein (11). Uit retrospectieve onderzoeken bij patiënten die voor het merendeel werden behandeld met prednison en soms met immunosuppressiva, blijkt eveneens een langzaam progressief beloop, met een ernstige invaliditeit na 10-15 jaar.^{2,3} Het onderzoek van Peng suggereert dat beperkingen van de mobiliteit bij ouderen sneller toenemen dan bij jongere patiënten.⁴ Een nadeel van dit onderzoek is dat niet duidelijk is hoe de patiënten werden geselecteerd uit een veel grotere groep opeenvolgende patiënten. Een enkele patiënt lijkt te verbeteren, maar deze gegevens zijn moeilijk te interpreteren.⁵

Er is geen onderzoek gedaan naar factoren die het beloop van sIBM beïnvloeden.

Tabel 28 Beloop en prognose van sIBM

Auteurs, jaartal	Onderzoeks-type	Populatie (inclusief steekproef-grootte)	Inclusie-criteria	Interventie	Duur observatie	Uitkomst-maat	Resultaat
Lotz 1989 ²	Retro-spectief	28 ptn, niet-gespecificeerde selectie uit 48 ptn in 3 ^e lijns neurol. centrum	LM-biopt: basofiel gerande vacuolen en typisch infiltraat	Prednison	Onduidelijk, gem. 6 jaar	Onduidelijk	Onduidelijk Alle ptn langzaam progressief beloop, ernstige handicap na 15 jaar
Sayers 1992 ⁵	Retro-spectief met follow-up	32 consecutieve ptn in 3e lijns reumatologische en neuromusculaire centra	Calabrese 1987	Gevarieerd	Niet gespecificeerd	Spierkracht, niet gespecificeerde 'functional classification' voor RA	Onduidelijk 3 ptn remissie, niet gespecificeerd
Peng 2000 ⁴	Retro-spectief	92 ptn in 3e lijns neuromusculair centrum	Dalakas 1991	Niet vermeld	10 jaar	Tijd tot gebruik van stok, rollator, rolstoel d.m.v. schr. enquête	Geantwoord: 84,8% Tijd tot rollator gem. 17 jr bij jongste ptn en 3,2 jr bij oudste ptn
Felice 2001 ³	Retro-spectief	Onduidelijke selectie van 8 ptn uit een groep van 35 3 ^e lijns neuromusculair centrum	Griggs 1995	Niet vermeld	4 jaar	Verslechtering 'gem. MRC-score'	Armen 3,5% per jr Vingerflexie 10,7% per jr Benen 3,6% per jr
Rose 2001 ¹	Prospec-tief	11 ptn, populatie niet gespecificeerd, onbehandeld	Griggs 1995	Geen	6 mnd	QMT (= MVIC)	Gem. 4% verslechtering, grote variatie, 4 ptn geen verslechtering

Conclusie 43*

Het natuurlijke beloop van sIBM is niet goed bekend. Het is waarschijnlijk dat spontane verbeteringen niet optreden en dat de spierzwakte bij de meeste patiënten geleidelijk toeneemt, bij ouderen mogelijk sneller dan bij jongeren. Sommige patiënten reageren mogelijk kortdurend op immunosuppressie.

Felice³; Lotz²; Peng⁴; Rose¹; Sayers⁵

Conclusie 44*

Er zijn geen factoren bekend die het natuurlijke beloop van sIBM of het effect van behandeling beïnvloeden.

Lotz²; Peng⁴; Rose¹; Sayers⁵

* Opgave van het niveau van bewijskracht ontbreekt hier vanwege ontstentenis van een CBO-gradering voor natuurlijk-belooptudies.

Aanbeveling 36

Aan een patiënt die wordt gediagnosticeerd met sIBM, moet worden verteld dat het beloop langzaam progressief is, maar dat de mate van progressie tussen patiënten sterk wisselt en voor de individuele patiënt niet kan worden voorspeld.

Literatuur

- Rose MR, McDermott MP, Thornton CA, Palenski MS, Martens WB, Griggs RC. A prospective natural history study of inclusion body myositis; implications for clinical trials. *Neurology* 2001;57:548-50.
- Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-47.
- Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut. Observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine* 2001;80:320-7.
- Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology* 2000;55:296-8.
- Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol* 1992;19:1385-9.

6.3 Juvenile dermatomyositis**Wetenschappelijke onderbouwing**

De gegevens over prognostische factoren bij JDM zijn vrijwel steeds afkomstig van retrospectieve onderzoeken over de relatie tussen therapie en functionele uitkomst. In enkele onderzoeken zijn vragenlijsten gehanteerd om de langetermijnuitkomst te meten.^{1,2} De patiëntenpopulaties zijn meestal afkomstig uit derdelijns centra. Als inclusiecriteria worden vrijwel steeds de criteria volgens Bohan en Peter gebruikt.³ Slechts in één onderzoek wordt expliciet gemeld dat kinderen met myositis in 'overlapsyndromen' zijn geëxcludeerd.¹ Aangezien sIBM in deze leeftijdsgroep niet voorkomt en PM bij kinderen niet voorkomt of een zeer geringe incidentie heeft, is de onderzoekspopulatie op grond van deze selectiecriteria toch vrij homogeen.

Uitkomst

Mortaliteit en functionele uitkomst worden als uitkomstmaten gehanteerd. Voor de functionele uitkomst wordt in de meeste literatuur gebruikgemaakt van de resultaten van spierkrachtmeting volgens de British Medical Research Council. Daarnaast meten enkele onderzoeken het subjectieve welbevinden met behulp van gevalideerde vragenlijsten (de Childhood Health Questionnaire; CHAQ).⁴ Uit het onderzoek van Huber blijkt echter dat deze CHAQ onvoldoende discrimineert voor lichte functionele afwijkingen.¹

Onderzoeken uit de jaren tachtig geven een mortaliteitspercentage van minder dan 10%. Als doodsoorzaken zijn toen genoemd respiratoire, cardiale en gastro-intestinale complicaties.^{2,5,6}

In een recent onderzoek van 65 kinderen wordt een mortaliteitspercentage opgegeven van 1,5% (mediane behandelduur 7,2 jaar). De doodsoorzaak in dit ene geval was cardiaal en deed zich voor in de eerste fase van de ziekte.¹ Het fysieke functioneren was volgens de CHAQ bij 60 van de 65 kinderen normaal of licht afwijkend. Calcinosis bleef volgens de CHAQ bestaan bij 22% van de kinderen en bepaalde mede de functionele uitkomst. Het ontstaan van calcinosis wordt geassocieerd met een chronisch actieve ziekte en een lang interval tussen debuut van de ziekte en start van de medicatie.^{1,7-9}

Er is geen associatie van JDM met maligniteit vastgesteld. Een zeer beperkt aantal patiënten met klassieke JDM ontwikkelt na jaren een MCTD (3% Huber en 2,5% Miller).^{1,2}

Terugval

In het onderzoek van Huber was het beloop bij 37% (24 van 65) monocyclisch.¹ Terugval na herstel werd geregistreerd bij 11% (7 van 65). De overigen hadden een chronisch beloop.

Prognostische factoren

Conclusies betreffende verschillende prognostische factoren steunen doorgaans op de uitkomst van slechts één retrospectief onderzoek en hebben daarom slechts beperkte betekenis. Als positieve factoren worden genoemd: vroege diagnose en behandeling (minder dan vier maanden na debuut van de symptomen) en een monocyclisch ziektebeloop.¹⁰ Als negatief prognostische factoren worden aangemerkt: een hoge initiële CK-activiteit en betrokkenheid van de pharynx-musculatuur.^{11,12}

Conclusie 45*

JDM kent een lage mortaliteit.

Huber¹

Conclusie 46*

De functionele uitkomst wordt voor een belangrijk deel bepaald door de aanwezigheid van calcinosis.

Huber¹

Conclusie 47*

Vroege diagnose en snel instellen van behandeling zijn prognostisch gunstig.

Huber¹; Ng⁷; Pachman⁸; Shehata⁹

* Opgave van het niveau van bewijskracht ontbreekt hier vanwege ontstentenis van een CBO-gradering van prognose en prognostische factoren.

Tabel 29 Prognose en prognostische factoren van juveniele dermatomyositis, bewijskracht: gebruikte onderzoeken

Auteurs	Onderzoeks-type	Populatie, aantallen patiënten	Inclusie-criteria	Gemiddelde duur observatie (maanden)	Uitkomst-maat	Resultaat	Ongunstige prognose-factoren
Bowyer 1983 ³	Retro-spectief '64-'82	53	B & P	66	Beloop 5 klassen	Mort 2% Ziektevrj 60% Calc 51%	Late aanvang therapie
Spencer 1984 ⁶	Retro-spectief '60-'82	33		84	Beloop	Mort 7,6 Mono 25 Poly 31 Chron 43	Chron beloop
Miller 1987 ²	Retro-spectief + vragenlijst '62-'82	39	Tabel	Lange termijn		Mort 25% Lichte beperking 12,5 Calc 30%	
Van Rossum 1994 ¹¹	Retro-spectief '77-'87	33 2 centra	B & P	48	Beloop	Mort 3% Ziektevrj 45% Steroïdafh 26% Rolstoel 6%	Hoge sCK Hoge dosis steroïden
Ng 1998 ⁷	Retro-spectief '72-'96	33 uit 44	B & P	76,4	Beloop	Mort 0 Mono 42 Poly 21 Chron 36	Chron beloop
Shehata 1999 ⁹	Retro-spectief '88-'96	25 2 centra	B & P	54,5	Beloop	Mort 0 MRC4 40% MRC5 50% Calc 40%	Late aanvang therapie
Huber 2000 ¹	Retro-spectief '84-'95	80 4 centra	B & P	86,4	CHAQ	Mort 1,5% Calc 34%	

B & P = Bohan en Peter 1975; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; Mort = Mortaliteit; Mono = Monocyclisch; Poly = Polycyclisch; Chron = Chronisch; = Steroïdafh = Steroïdafhankelijkheid; MRC = Medical Research Council; Calc = Calcinosis.

Literatuur

- Huber AM, Lang B, LeBlanc CMA, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthr Rheum* 2000;43:541-9.
- Miller LC, Michael AF, Kim Y. Childhood dermatomyositis. Clinical course and long-term follow-up. *Clin Pediatr* 1987;26:561-6.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:343-7.
- Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, Stevens D, Silverman ED, Laxer RM. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1995;22:326-31.
- Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcifications. *J Pediatr* 1983;103:882-8.
- Spencer CH, Hanson V, Singen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 1984;105:399-408.
- Ng Y, Ouvrier RA, Wu T. Drug therapy in juvenile dermatomyositis: follow-up study. *J Child Neurol* 1998;13:109-12.
- Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998;25:1198-204.

9. Shehata R, Al-Mayouf S, Al-Dalaan A, Al-Mazaid A, al-Balaa S, Bahabri S. Juvenile dermatomyositis: clinical profile and disease course in 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:115-8.
10. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreases incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;4:505-11.
11. Rossum MAJ van, Hiemstra I, Rijkers GT, Rijkers GT, Kuis W. Juvenile dermatomyositis: a retrospective analysis of 33 cases with special focus on initial CPK levels. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:329-42.
12. Taieb A, Guichard C, Salamon R, Maleville J. Prognosis in juvenile dermatomyositis: a cooperative retrospective study of 70 cases. *Pediatr Dermatol* 1985;2:275-81.

Hoofdstuk 7

Organisatie van de zorg

7.1 Zorgbehoefte

De klachten en symptomen van IIM hebben veelal een sluipend begin en zijn in de beginfase niet specifiek, waardoor de diagnostiek wordt bemoeilijkt. De complexiteit van IIM, de mogelijke complicaties in andere organen dan spieren en huid, de relatie met maligniteiten, de intensieve behandeling en nazorg alsmede de verminderde spierkracht en daarmee gepaard gaande invaliditeit vereisen bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding een multidisciplinaire benadering in teamverband. Neurologen, reumatologen, dermatologen, internisten, revalidatieartsen, kinderartsen, kinderneurologen en pathologen maken met paramedici, zoals verpleegkundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, maatschappelijk werkers en psychologen, deel uit van het multidisciplinaire behandelteam rondom de patiënt met IIM.

7.2 Zorgtraject

Afhankelijk van de klachten en symptomen waarmee de ziekte debuteert, zullen de artsen die bij de zorg betrokken zijn variëren. Vooropgesteld dient te worden dat in overeenstemming met de WGBO bij alle verwijzingen, de autonomie van de patiënt en zijn recht de regie in eigen hand te houden, moet worden gerespecteerd. Bij debuut met huidafwijkingen zal de patiënt via de huisarts bij de dermatoloog belanden. Deze zal zelf diagnosticeren en behandelen of zo nodig reeds in deze fase doorverwijzen naar een dermatoloog in een gespecialiseerd centrum. De neuroloog zal bij de behandeling betrokken raken als er aanwijzingen zijn voor aandoening van de musculatuur. Consultatie van artsen in een gespecialiseerd centrum zal volgen als de diagnostiek of behandeling daartoe aanleiding geven, bijvoorbeeld ten behoeve van onderzoek van een huidbiopt (inclusief onderzoek van MAC op coupes van bevroren weefsel) of van een spierbiopt (ook mede van diepbevroren weefsel) of in geval van falen van steroïdbehandeling of terugval na steroïdbehandeling. Bij debuut met spierzwakte zal verwijzing via de huisarts naar een neuroloog volgen en eventueel direct of daarna naar een neuromusculaire polikliniek. Blijken symptomen van inflammatoire bindweefselziekte aanwezig of ontstaan deze, dan zal verwijzing naar een reumatoloog of internist volgen. Patiënten die myositis ontwikkelen bij een aanwezige inflammatoire bindweefselziekte zullen reeds in behandeling zijn bij een reumatoloog of internist. Deze zal zo nodig een collega-neuroloog consulteren of doorverwijzen naar een groter centrum met een multidisciplinair behandelteam. Kinderen met DM komen bij de kinderarts en worden zo nodig doorverwezen naar een van de kinderreumatologische of kinderneurologische poliklinieken of afdelingen in universitaire centra.

Doorverwijzing naar een revalidatiegeneeskundige afdeling is gewenst in geval van langdurige of blijvende functiestoornissen (bij myositiden betreffen deze veelal krachtsvermindering en soms ook pijn en contracturen) en als daardoor vragen optreden rond het verrichten van activiteiten en het participeren in de maatschappij. Dat betekent in de praktijk dat vrijwel alle patiënten met sIBM te eniger tijd verwijzing behoeven. Patiënten met de amyopathische vorm van DM behoeven daarentegen geen verwijzing. Bij de overigen zullen behandelaars zich steeds moeten afvragen of en zo ja wanneer verwijzing naar de revalidatiearts is geïndiceerd. Dat zal ook afhangen van lokale omstandigheden.

7.3 IIM-deskundigen

Aangezien de geschatte incidentie van IIM in Nederland ten minste 100 per jaar bedraagt, zullen slechts weinig artsen ervaring kunnen opdoen met deze ziekten. Deze richtlijn kan tot op zekere hoogte compenseren voor gebrek aan ervaring. De meest voorkomende problemen en de aanpak daarvan worden beschreven. De werkelijkheid is echter complex en laat zich niet gemakkelijk in een keurslijf dwingen. Regelmatig zullen vragen rijzen die niet of onvolledig in de richtlijn worden besproken. In die gevallen zal behoefte aan advies ontstaan. Het is daarom aan te bevelen dat patiënten worden verwezen naar gespecialiseerde centra. In veel grote ziekenhuizen en in ieder geval in de academische ziekenhuizen functioneren samenwerkende specialisten of multidisciplinaire teams die zich toeleggen op diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met inflammatoire bindweefselziekten. De IIM behoren tot deze categorie van aandoeningen. Artsen die zich in het bijzonder bezighouden met spierziekten, zullen met deze teams samenwerken of er deel van uitmaken. Als spierzwakte of spierpijn op de voorgrond staan, zijn deze het aanknopingspunt voor de patiëntenorganisatie ten behoeve van spierzieken (Vereniging Spierziekten Nederland). Zodra in een gespecialiseerd centrum de diagnose is gesteld en een behandelingsbeleid is uitgestippeld, kan in overleg met de patiënt worden besloten de vervolghandeling te doen plaats vinden door de verwijzend specialist.

Aanbeveling 37

De volgende specialisten zullen als regel betrokken zijn bij diagnostiek en behandeling:

- Dermatomyositis van volwassenen: dermatoloog, reumatoloog of internist, neuroloog.
- Dermatomyositis van kinderen: kinderarts/of kinderreumatoloog, dermatoloog, kinderneuroloog.
- Polymyositis: neuroloog, reumatoloog.
- Sporadische 'inclusion body'-myositis: neuroloog, revalidatiearts.

Bijlagen

Bijlage 1

Medische onderwerpen

1.1 Het meten van behandelingseffecten bij kinderen

Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS)

1. Heffen van het hoofd (score: 0 = lukt niet; lukt wel: 1 = 1-9 sec, 2 = 10-20 sec, 3 = 30-59 sec, 4 = 60-119 sec, 5 = > 2 minuten).
2. Heffen van een been en aanraken van object op tweemaal voethoogte (0 = het lukt niet been van onderlaag te heffen, 1 = het been kan wel worden geheven maar aanraken van object lukt niet, 2 = aanraken van object lukt wel).
3. De duur van heffen van het gestrekte been (0 = lukt niet; lukt wel: 1 = 1-9 sec, 2 = 10-20 sec, 3 = 30-59 sec, 4 = 60-119 sec, 5 = > 2 minuten).
4. Van rugligging naar buikligging rollen (0 = lukt zelfs niet tot zijligging te komen en arm onder romp te trekken, 1 = kan tot zijligging komen maar het lukt niet de armen volledig te bevrijden en volledig tot buikligging te komen, 2 = lukt wel, soms met enige moeite armen te bevrijden).
5. Gaan zitten op zes verschillende wijzen (scoor voor ieder daarvan met 0 of 1; van lig naar zit met handpalmen op de dijen, de onderzoeker fixeert de enkels; van lig naar zit, handen op de borst, enkels gefixeerd; van lig naar zit, handen achter het hoofd, enkels gefixeerd; van lig naar zit, handpalmen op de dijen, enkels niet gefixeerd; van lig naar zit, handen op de borst, enkels niet gefixeerd; van lig naar zit, handen achter het hoofd, enkels niet gefixeerd).
6. Vanuit rugligging met benen over de rand van de onderzoekstafel gaan zitten, de handen mogen worden gebruikt (0 = lukt niet, 1 = met erg veel moeite, langzaam, lukt bijna niet, 2 = enige moeite, langzaam, 3 = geen probleem).
7. Armen boven het hoofd heffen en strekken vanuit zittende houding (0 = de polsen bereiken niet het niveau van het acromioclaviculaire gewricht, 1 = de polsen bereiken het niveau van het acromioclaviculaire gewricht maar kunnen niet boven het hoofd worden geheven, 2 = de polsen kunnen boven het hoofd worden geheven maar de armen kunnen niet in loodrechte positie worden gebracht, 3 = heffen boven het hoofd en volledig strekken lukt).
8. Polsen vanuit zittende houding zover mogelijk boven het hoofd houden (0 = het lukt niet polsen boven het hoofd te houden; het lukt wel: 1 = 1-9 sec, 2 = 10-29 sec, 3 = 30-59 sec, 4 = 60-119 sec, 5 = > 2 minuten).

9. Vanuit staande houding gaan zitten op de grond (0 = lukt niet, is bang het te proberen, zelfs met vasthouden aan stoel uit angst te zullen vallen, 1 = lukt met moeite, vasthoudend aan stoel, 2 = lukt, ook zonder steun maar het gaat langzaam, met voorzichtigheid, 3 = lukt zonder moeite).
10. Vanuit buikligging naar steunen op handen en voeten (0 = lukt niet, zelfs niet even, 1 = lukt, maar met moeite, 2 = lukt, kan in deze houding rug recht houden en hoofd heffen en naar voren kijken, maar kruipen gaat niet, 3 = als 2, maar kruipen gaat wel, 4 = kan steunend op handen en voeten, rug recht houdend en hoofd heffend en voorwaarts kijkend, een been heffen tot het niveau van het lichaam met behoud van evenwicht).
11. Vanuit knielende houding naar staan (0 = lukt niet, zelfs niet steunend aan stoel, 1 = lukt met moeite, steunend aan stoel, 2 = lukt met enige moeite zonder steun aan stoel maar plaatst bij overeind komen één of twee handen op dijen of knieën [zonder steun van de handen lukt het niet], 3 = lukt zonder steun van de handen maar het kost wel moeite, 4 = lukt goed).
12. Opstaan van een bij de grootte van het kind passende stoel zonder armleuningen (0 = opstaan lukt niet, zelfs niet met zijdelingse steun van de handen op de stoelrand, 1 = lukt, maar met zijdelingse steun van de handen op de stoelranden, 2 = lukt maar de handen moeten dan wel geplaatst worden op dijen of knieën, 3 = lukt, ook zonder handsteun maar niet zonder enige moeite, 4 = lukt zonder moeite).
13. Op voetenbankje stappen. Een bij leeftijd/lengte passend voetenbankje (sokhoogte) wordt gebruikt (0 = lukt niet, 1 = lukt met één hand steunend op onderzoeksbank of onderzoeker, 2 = lukt maar steun van één of beide handen op dij of knie is nodig, 3 = lukt zonder enige steun).
14. Oprapen van een ballpoint (0 = vooroverbuigen en oprapen lukken niet, 1 = lukt met steun van één of beide handen op dijen of knieën, 2 = lukt, maar geringe handsteun is nodig, 3 = lukt zonder moeite of steun).

1.2 Fysiotherapie bij juveniele dermatomyositis: het WKZ-protocol

De volgende behandelingsadviezen worden gehanteerd:

CMAS < 24: partieel ambulante, geen bewegingstherapeutische interventies.

CMAS 24-30: partieel ADL onder supervisie, buitenshuis rolstoel.

CMAS > 30: rustig gedoseerde bewegingstherapie, vermijd rekpijn en palpatiepijn.

CMAS 30-40: ADL zonder supervisie, participatie aan schoolactiviteit maar geen gymnastiek, buitenshuis (driewieler)fiets.

CMAS 40-53: ADL zonder supervisie, volledige participatie aan schoolactiviteiten, transport zelfstandig per fiets.

CMAS > 50 : ook sport.

1.3 Osteoporose door corticosteroiden

Osteoporose

De volgende aanbevelingen zijn overgenomen uit de tweede herziene CBO-richtlijn Osteoporose 2002 (www.cbo.nl; www.richtlijnonline.nl, www.zuidencomm.nl, uitgever: Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn).

Nr 24: Artsen die orale corticosteroiden aan patiënten voorschrijven en vermoeden dat deze gedurende een langere periode zullen worden gebruikt, dienen gelijktijdig aanvullende maatregelen (lichaamsbeweging, calcium, medicatie) ter preventie van osteoporose te overwegen.

Nr 25: Het verdient aanbeveling om bij alle patiënten die behandeld gaan worden met > 15 mg prednisolon (equivalent) per dag en bij wie mag worden verwacht dat deze behandeling langer zal duren dan drie maanden, zo snel mogelijk te starten met behandeling met een bifosfonaat.

Nr 26: Het verdient aanbeveling om bij postmenopauzale vrouwen en bij oudere mannen (ouder dan 70 jaar) die behandeld gaan worden met > 7,5 mg prednisolon (equivalent) en bij wie mag worden verwacht dat deze behandeling langer zal duren dan drie maanden, zo snel mogelijk te starten met behandeling met een bifosfonaat.

Nr 27: Het verdient aanbeveling om bij de overige patiënten die langdurig (langer dan drie maanden) behandeld gaan worden met > 7,5 mg prednisolon equivalent, de botdichtheid ('bone mineral density'; BMD) te meten. Patiënten die een BMD hebben met een Z-score van < -1 of een T-score < -2,5, komen in aanmerking voor behandeling met een bifosfonaat. Extra vermelding: gezien de extra risicofactor van slechte mobiliteit bij deze myositiden adviseert de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie om hier als afkappunt T-score -1 te nemen.

Nr 28: Het verdient aanbeveling de behandeling met bifosfonaten te continueren zo lang de behandeling met prednison voortduurt. Na het stoppen van het corticosteroidgebruik kan ook de behandeling met bifosfonaten worden gestaakt, tenzij nog sprake is van een verhoogd risicoprofiel.

Lichaamsbeweging

Nr 11: Gewichtsdragende lichaamsbeweging (wandelen, traplopen, springen en hardlopen) heeft een groter effect op de botmassa dan gewichtsondersteunde lichaamsbeweging (fietsen en zwemmen).

Calcium en vitamine D

Nr 14: Het verdient aanbeveling dat de voeding ten minste 1.000-1.200 mg calcium per dag bevat. Dit wordt bereikt indien naast de basisvoeding circa vier zuivelconsumpties (glazen melk of melkproducten of plakken kaas) per dag worden gebruikt.

Nr 18: Aanbevolen wordt personen die minder dan 1.000-1.200 mg calcium per dag via de voeding tot zich kunnen nemen en daarnaast corticosteroiden gebruiken (gedurende drie maanden of langer > 7,5 mg per dag) met calcium te suppleren.

Metten van botdichtheid

Voor meting van de botdichtheid wordt om pragmatische redenen 'dual energy X-ray absorptiometry' (DXA) aangeraden.

1.4 Spierzwakte door corticosteroiden

Zwakte en atrofie van spieren proximaal aan de extremiteiten, van diafragma en van halsbuigers kunnen ontstaan door behandeling met corticosteroiden, vooral fluorbevattende corticosteroiden. Aangezien er waarschijnlijk een cumulatief effect is, zijn zowel de hoogte van de dosering als de duur van de behandeling van belang. Corticosteroidmyopathie kan daardoor ontstaan bij patiënten die vanwege hersentumoren zeer hoge doses hebben ontvangen, alsook bij patiënten met asthma bronchiale aan wie langdurig zeer lage doses zijn voorgeschreven.

Terugkeer van spierzwakte bij patiënten die in eerste instantie met succes vanwege DM of PM zijn behandeld met corticosteroiden, kan berusten op corticosteroidmyopathie. De differentiële diagnose tussen terugval van myositis en steroidmyopathie kan moeilijk zijn. De volgende criteria zijn van belang:

1. Bij steroidmyopathie hoort geen stijging van CK-activiteit, bij terugval van myositis treedt deze vaak wel op.
2. Bij steroidmyopathie komt spontane spiervelactiviteit in het elektromyogram niet voor, bij myositis vaak wel (zie Sandstedt PER, Henriksson KG, Larsson LE. Quantitative electromyography in polymyositis and dermatomyositis. Acta Neurol Scand 1982;65:110-21).
3. Verlaging van de corticosteroiddosering kan spierzwakte door myositis doen toenemen; dat ziet men niet bij steroidmyopathie.
4. Steroidmyopathie leidt tot preferentiële atrofie van type 2-vezels, niet tot ontstekingsinfiltraten.

Preventie en therapie

Er zijn aanwijzingen dat spieractiviteit de vermindering van spierkracht door behandeling met corticosteroiden tegengaat. Een actieve levensstijl is daarom aan te bevelen (zie hoofdstuk 4 over symptomatische therapie). Als steroidmyopathie ernstig is, kan het nodig zijn de behandeling met corticosteroiden te staken of deze te vervangen door een immunosuppressief geneesmiddel.

1.5 Aanbeveling verder onderzoek

Over hoegenaamd alle aspecten van IIIM is vervolgonderzoek nodig. Dat geldt zeer in het bijzonder voor de medicamenteuze behandeling.

1.6 Verklarende woordenlijst

Amyloïd: eiwitachtige in het lichaam niet afbreekbare stof die zich bij bepaalde ziekten in het lichaam kan ophopen.

Classificatie: in deze richtlijn gebruikt voor indeling van ziekten.

Comorbiditeit: aanwezigheid van een andere ziekte gelijktijdig met (in deze richtlijn) de myositis.

Differentiële diagnose/differentiaaldiagnose: de in aanmerking komende diagnoses.

Dysfonie: stoornis in de stem(vorming).

Extrapoleren: toepassen in een andere situatie.

Gen: stukje erfelijke informatie gelegen in een van de 46 menselijke chromosomen.

Histopathologisch: structuurafwijkingen in weefsel zoals deze gezien kunnen worden bij microscopisch onderzoek.

Idiopathisch: met onbekende oorzaak.

Immunohistochemisch: techniek voor het zichtbaar maken van chemische substanties in weefsels met behulp van een afweerstof.

Incidentie: aantal nieuwe gevallen van een ziekte per tijdseenheid (bijvoorbeeld per jaar) in een populatie (bijvoorbeeld 100.000 mensen).

Inflammatoir: veroorzaakt door ontsteking.

Interstitiële longfibrose: groep van aandoeningen van de longen, alle gepaard gaande met verbindweefseling.

Juveniel: bij kinderen en jeugdigen van 0-18 jaar.

Klinisch: a) in het ziekenhuis, b) ziektekenmerken of verschijnselen zoals deze in of buiten het ziekenhuis kunnen worden waargenomen.

Laboratoriumafwijkingen: afwijkende bevindingen gedaan in het laboratorium in bijvoorbeeld bloed of urine.

Maligniteit: kwaadaardig proces, kanker.

Morbiditeit: relatieve incidentie van ziekte.

Mortaliteit: sterfte, in dit geval ten gevolge van myositis.

Myopathie: spierziekte.

Neurodegeneratief: verval of te gronde gaan van zenuwweefsel.

Inflammatoire bindweefselaandoeningen: groep van ziekten gekenmerkt door ontstekingsverschijnselen in weefsels als gevolg van een stoornis in het afweersysteem.

Pathogenese: de manier waarop een ziekte ontstaat.

Predispositie: voorbestemming tot, in dit geval het krijgen van een ziekte door erfelijk bepaalde factoren.

Prevalentie: aantal gevallen van een ziekte op zeker moment in een populatie.

Prospectief: gericht op hetgeen komen gaat, bijvoorbeeld een groep patiënten gedurende een zekere tijd volgen om de kans vast te stellen op het ontstaan van complicaties.

Remissie: verdwijnen van ziekteverschijnselen, al dan niet tijdelijk.

Retrospectief: gericht op hetgeen geweest is, terugblikkend. Bijvoorbeeld bij onderzoek: nagaan wat een groep mensen in het verleden heeft meegemaakt.

'Rimmed vacuoles' (vacuolen met rand): holten in cellen met een door afbraakmateriaal duidelijk zichtbare rand.

1.7		Afkortingenlijst
ADL		algemene dagelijkse levensverrichtingen
ALAT		alanine-aminotransferase
ALS		amyotrofe laterale sclerose
ASAT		aspartaat-aminotransferase
AZA		azathioprine
BI		betrouwbaarheidsinterval
BSE		bezinkingssnelheid van de erythrocyten
CHAQ		Childhood Health Assessment Questionnaire
CK		creatinekinase
CMAS		Childhood Myositis Assessment Scale
CT		computerized tomography
CLE		cutane lupus erythematosus
CyA		ciclosporine A
DEJ		dermo-epidermale junctie
DM		dermatomyositis
DXA		dual energy x-ray absorptiometry
ECG		elektrocardiografie
EMG		elektromyografie
FSH-dystrofie		facioscapulohumerale dystrofie
HLA		human leukocyte antigen
IBM		'inclusion body'-myositis
IBZ		inflammatoire bindweefselziekte
IIM		idiopathische inflammatoire myopathie
i.m.		intramusculair
i.v.		intraveneus
IVIG		intraveneuze (toediening van) immunoglobulinen
IVMP		intraveneuze (toediening van) methylprednisolon
JDM		juvenile dermatomyositis
LBM		lean body mass
LBT		lupusbandtest
LE		lupus erythematosus
m.		musculus
MAC		membrane attack complex
MCTD		mixed connective tissue disease
MESH		medical subject heading
MHC		major histocompatibility complex
MMT		manual muscle testing
MRC		Medical Research Council
MRI		magnetic resonance imaging
MSA		myositisspecifieke antilichamen
MTX		methotrexaat

NVN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
PDQ	physician data query
RCT	randomised controlled trial
PM	polymyositis
p.o.	per os
ptn	patiënten
QMT	quantitative muscle testing
RA	reumatoïde artritis
RV	rimmed vacuole
sCK	serumcreatin kinase
sIBM	sporadische 'inclusion body'-myositis
SLE	systemische lupus erythematosus
SCLE	subacute cutane lupus erythematosus
STIR	short tau inversion recovery
tRNA	transfer ribonucleic acid
VSN	Vereniging Spierziekten Nederland
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst

Bijlage 2

Andere onderwerpen

2.1 Kosteneffectiviteit

- Aangezien DM, PM en sIBM zeldzame aandoeningen zijn, zal het macro-economische effect van verbeterde diagnostiek en behandeling bescheiden zijn.
- Adequate diagnostiek voorkomt onnodig leed, spaart tijd en geld en zal een gunstig effect hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.
- Verbeterde diagnostiek voorkomt 'shoppen' in het medische circuit en zal tot snellere behandeling leiden. De kans op 'shoppen' is bij deze ziekten aanzienlijk, omdat de patiënten bij vele specialismen terecht kunnen die er ieder tot op zekere hoogte een andere visie op na kunnen houden.
- Sommige behandelingen (denk aan intraveneuze toediening van immunoglobulinen) zijn kostbaar.
- Vanwege het in vroege stadia van de myositiden specifieke karakter van de klachten, zijn deze aandoeningen wel frequent in de differentiële diagnose van patiënten van neurologen en reumatologen opgenomen; efficiënter screeningsonderzoek kan daardoor toch kostenbesparend zijn.

2.2 Juridische aspecten van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen met name gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

2.3 Bevordering van het gebruik van de richtlijn en indicatorontwikkeling

De werkgroep maakt een onderscheid tussen het bevorderen van gebruik van de richtlijn door artsen en via patiënten.

Gebruik door artsen

1. Het concept van de richtlijn is op een consensusbijeenkomst besproken.
2. Het gebruik van de richtlijn wordt vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling met toelichting in het begin van het richtlijnboekje.
3. De richtlijn (zal) is aan alle artsen van deelnemende verenigingen (worden) toegezonden.
4. Informatie over de richtlijn zal worden/is verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, in het Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie, in de Neuroloog, in een buitenlands tijdschrift en zo mogelijk in andere tijdschriften.
5. De richtlijn komt/staat integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl).
6. Voordrachten over de richtlijn zijn/worden gehouden door leden van de werkgroep tijdens bijeenkomsten van wetenschappelijke verenigingen.

Gebruik door andere hulpverleners

In een uitgave voor hulpverleners in de revalidatie en in de eerste lijn – MYONET – (zal) is door de Vereniging Spierziekten Nederland bijzondere aandacht aan de Myositis richtlijn (worden) gegeven. MYONET staat integraal op de VSN-site van het internet.

Bevordering van het gebruik van de richtlijn via patiëntenorganisaties

1. De Vereniging Spierziekten Nederland heeft de conceptrichtlijn voorgelegd aan 20 VSN-kaderleden.
2. Aan de richtlijn (zal) is bekendheid (worden) gegeven via Contact, een uitgave van de VSN voor haar leden.
3. De richtlijn (zal) is besproken (worden) op de landelijke dag van de Myositis-groep van de VSN.
4. De Reumapatiëntenbond (zal) heeft bekendheid gegeven (geven) aan de richtlijn in haar maandblad.

2.4 Expiratiedatum van de richtlijn

Uiterlijk in 2009 bepaalt de Nederlandse Vereniging voor Neurologie in overleg met de andere betrokken Wetenschappelijke Verenigingen of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

2.5 Financiële belangenvermenging

De leden van de werkgroep hebben geen belangen bij de verstrekte aanbevelingen. De geselecteerde literatuur is voorzover bekend niet beïnvloed door 'belangen'. Een map met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstrengeling ligt ter inzage bij het Kwaliteitsinstituut CBO.

2.6 Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep heeft in eerste instantie haar taak afgegrensd en geïnventariseerd. Vervolgens heeft de uit 22 personen bestaande werkgroep zich gesplitst in twee subgroepen, één voor diagnostiek en één voor behandeling van myositiden. Het contact tussen de subgroepen is behouden door deelname van voorzitter en secretaris van de werkgroep aan iedere subgroep. Incidenteel zijn de twee groepen bijeengekomen voor overleg. In de subgroepen zijn taakgroepjes gevormd die deelonderwerpen voor hun rekening hebben genomen en in goed overleg literatuurselectie en onderzoek hebben verricht en teksten hebben geschreven. De teksten zijn in de subgroepen en daarna voorzover nodig geacht ook door de werkgroep als geheel becommentarieerd.

De werkgroep werkte gedurende drie jaar (augustus 2000 – oktober 2003) aan de totstandkoming van de richtlijn. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die op 10 december 2003 tijdens een richtlijnbijeenkomst aan alle relevante (beroeps)groepen is aangeboden. Bovendien is de conceptrichtlijn via de website aan alle relevante beroepsgroepen aangeboden. De commentaren van deze bijeenkomst en via de website zijn in de richtlijn verwerkt en samengevat in voorliggend document.

2.7 Samenstelling van de werkgroep

Een multidisciplinaire werkgroep is in juni 2000 van start gegaan. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

De richtlijn wordt opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVvN) in opdracht van de Orde van Medisch Specialisten. In de commissie hebben voorts vertegenwoordigers van alle bij zorg voor de patiënt met myositis betrokken disciplines zitting. Vanuit de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN) wordt door twee personen geparticipeerd. De Reumapatiëntenbond is passief bij de richtlijnontwikkeling betrokken geweest. Begeleiding vindt plaats door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

2.8 Telefoonnummers van poliklinieken voor diagnostiek en behandeling van patiënten met DM, PM en sIBM

Informatie kan worden opgevraagd via de VSN en de Reumapatiëntenbond.

Informatienummer VSN: 0900 548 0480, www.vsn.nl

Informatienummer Reumapatiëntenbond: 0900-2030300, www.reumabond.nl