

Myasthenia gravis in de tandheelkunde

Samenvatting. Bij een patiënt met myasthenia gravis kan een levensbedreigende myasthene crisis optreden. Het betreft een complicatie van de ziekte. De crisis kan onder andere worden uitgelokt door emotionele stress, pijn, infecties en een reactie op medicatie. Het beleid bij een invasieve tandheelkundige behandeling bij een patiënt met myasthenia gravis moet gericht zijn op het voorkomen van een crisis. Voorafgaand aan de behandeling is overleg met de behandelende neuroloog nodig omdat soms eerst optimalisatie van de medicatie of preventieve maatregelen noodzakelijk zijn. Een behandeling van een patiënt met myasthenia gravis onder lokale anesthesie van het amide-type of narcose is mogelijk, waarbij lokale anesthesie (in minimale dosering) de voorkeur heeft boven narcose. Na de tandheelkundige behandeling is optimaal pijnmanagement cruciaal om de kans op het optreden van een crisis te beperken.

Tjeerdsma NL, Kooi EL van der, Meij EH van der, Visscher JGAM de. Myasthenia gravis in de tandheelkunde. Ned Tijdschr Tandheelkunde 2018; 125: 375-380
 doi: <https://doi.org/10.15177/ntvt.2018.7/8.18137>

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- wat myasthenia gravis is;
- dat er kans is op het optreden van een myasthene crisis bij tandheelkundige behandeling onder lokale anesthesie of narcose;
- welke maatregelen moeten worden genomen om de kans op een crisis te beperken;
- hoe te handelen in geval van een crisis.

Inleiding

Myasthenia gravis (ook wel afgekort tot MG) is een auto-immuunziekte en betreft een neuromusculaire aandoening die wordt gekenmerkt door abnormale, wisselende spierzwakte van de skeletspieren (zie intermezzo 1 voor de pathogenese). Myasthenia gravis is voor patiënten veelal met medicatie onder controle te houden en vaak zullen deze stabiele patiënten dan ook voor routinebehandelingen behandeld kunnen worden in een algemene tandheelkundige praktijk. Echter, invasieve tandheelkundige behandelingen kunnen grote gevolgen hebben als er geen aanvul-

lende maatregelen worden getroffen. Een exacerbatie van de ziekte, een myasthene crisis, kan optreden bij tandheelkundige behandelingen onder lokale anesthesie of narcose. Deze crisis kan de patiënt in levensgevaar brengen.

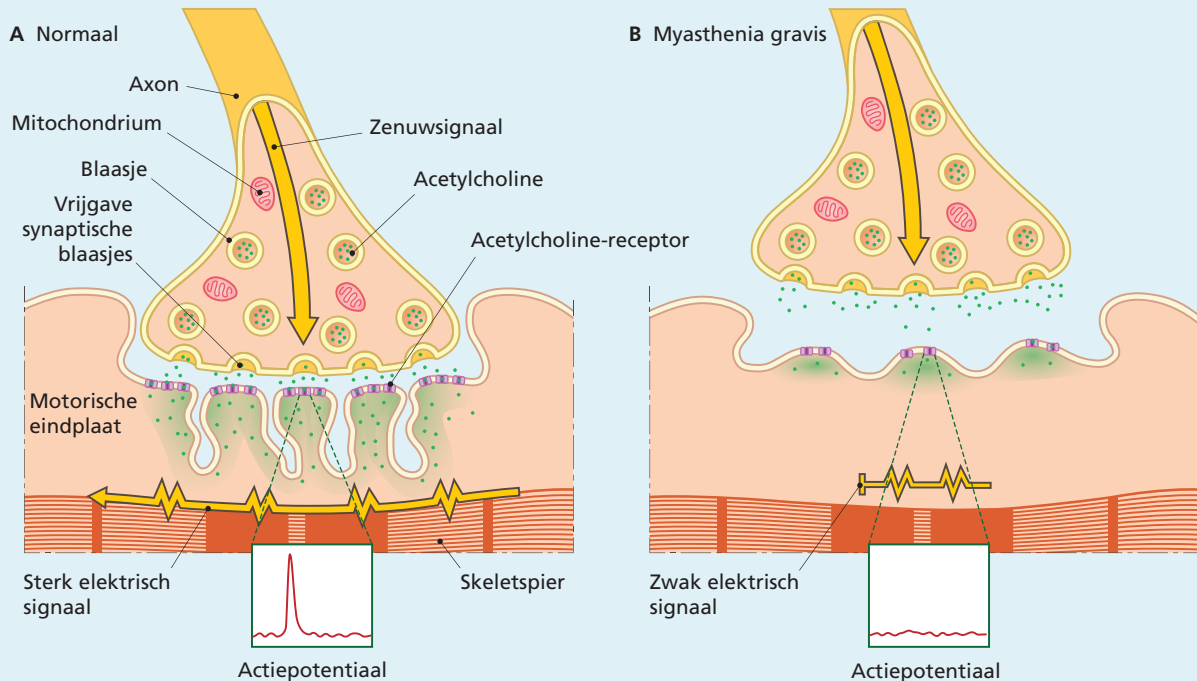
In dit artikel worden het beleid en de maatregelen weergegeven die moeten worden getroffen wanneer bij een patiënt met myasthenia gravis een invasieve (tandheelkundige) behandeling moet worden uitgevoerd.

De aandoening myasthenia gravis

De mate en ernst van voorkomen van symptomen kunnen tussen patiënten met myasthenia gravis sterk verschillen. Bij meer dan 80% van de patiënten begint de ziekte met zwakte van de spieren van de ogen, de tong en de keel. Veel voorkomende kenmerken zijn dubbelzien, zakkende oogleden, vlakke gezichtsuitdrukking, slik- en kauwklachten, algehele zwakte in ledematen en ademhalingsmoeilijkheden (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012). De symptomen kunnen verergeren door fysieke inspanning, emotionele stress, pijn, algehele malaise, zwangerschap, menstruatiecyclus, drugs of geneesmiddelen die van invloed zijn op het immuunsysteem of de neuromusculaire transmissie (Tamburrini et al, 2015). De periode van symptomen van spier-

Intermezzo 1. Pathogenese van myasthenia gravis

Myasthenia gravis (afgekort MG) is een auto-immuunziekte, waarbij immunoglobuline-G-antilichamen worden gevormd tegen postsynaptische, nicotinerge acetylcholine-receptoren (ACh-r) op de motorische eindplaat. De ACh-r hebben een sleutelfunctie bij het goed functioneren van de neuromusculaire overdracht. Doordat bij patiënten met myasthenia gravis de receptoren worden geblokkeerd of vernietigd door het immuunsysteem kan de door de zenuw afgegeven neurotransmitter acetylcholine zich niet aan deze receptor hechten. Er vindt dan geen signaaloverdracht plaats van de zenuw naar de spier, met spierzwakte tot gevolg (afb. 1).



Afb. 1. A. Normale werking postsynaptische spleet. Een zenuwsignaal wordt via de postsynaptische spleet doorgegeven aan de skeletspier. Bij gezonde personen veroorzaakt een actiepotentiaal depolarisatie van de membraan door opening van de Na⁺-kanalen en vervolgens van de Ca²⁺-kanalen. Vrijgave van Ca²⁺ leidt tot exocytose van synaptische blaasjes die acetylcholine (ACh) bevatten. ACh, een neurotransmitter, diffundeert door de synaptische spleet en bindt aan een ACh-r in het sarcolemma van de postsynaptische membraan en veroorzaakt een actiepotentiaal. ACh wordt afgebroken door acetylcholinesterase (Kasper et al, 2015).

B. Werking postsynaptische spleet bij patiënten met myasthenia gravis. Bij deze patiënten hebben zich een viertal veranderingen voorgedaan in de synaptische spleet: (1) reductie van het aantal ACh-r, (2) verstrijken van de plooiën van de eindplaten, (3) blokkade van ACh-r door antilichamen en (4) vergroting van de synaptische spleet. Door deze veranderingen worden er onvoldoende signaaloverdracht van zenuw naar spier (motorische eindplaat) met als gevolg spierzwakte (Kasper et al, 2015).

Tussen de 80-85% van de patiënten is positief voor ACh-r antilichamen (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012; Wokke et al, 2014). De antilichamen worden geproduceerd door plasmacellen die ontstaan uit B-cellen. De B-cellen worden geactiveerd door andere immuuncellen, de T-helpercellen, die worden geactiveerd doordat zij zich binden aan delen van de ACh-r. De T-helpercellen ontwikkelen zich in de thymus.

Bij ongeveer 5-8% van de patiënten met myasthenia gravis worden de ACh-r antilichamen niet aangetroffen maar wel Muscle kinase (MuSK) antilichamen (Hilton-Jones en Turner, 2014). Bij deze groep patiënten komt de myasthenia gravis-klasse IIB (zie tab. 1) vaker voor (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012). Het is nog niet duidelijk hoe dit mechanisme precies werkt. De oorzaak van myasthenia gravis is daardoor slechts deels bekend (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012).

In de NTVt werd eerder in 2001 over myasthenia gravis gepubliceerd (Bol, 2001).

zwakte kunnen wisselen (minuten tot uren) door variatie in het netto beschikbare aantal ACh-r. Het klinisch beeld kan ook wisselen door veranderingen in de afweer met remissies en exacerbaties gedurende perioden van dagen tot weken (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012; Wokke et al, 2013). Niet alle spiergroepen zijn altijd in dezelfde mate aangedaan. Er is een sterke variatie van spierzwakte tus-

sen verschillende patiënten: van een lokale vorm waarbij alleen de oogleden zijn aangedaan (oculaire myasthenia) tot een ernstige vorm waarbij alle spieren zijn betrokken. Op basis van de symptomen kunnen patiënten met myasthenia gravis worden ingedeeld. Tabel 1 geeft de classificatie volgens Osserman (Osserman, 1958).

De prevalentie van myasthenia gravis in Nederland

Classificatie Myasthenia gravis volgens Osserman	
I	Oculaire symptomen
IIa	Gegeneraliseerde, milde spierzwakte (langzaam progressief)
IIb	Gegeneraliseerde, matige spierzwakte of bulbaire (slik- en spraak/tong- en keel) disfunctie (sneller progressief)
III	Acute symptomen of respiratoire disfunctie, crises
IV	Gegeneraliseerde, vergevorderde spierzwakte

Tabel 1. Classificatie myasthenia gravis (Ceremuga et al, 2002).

wordt geschat op ongeveer 20 patiënten per 100.000 mensen. De ziekte kan op elke leeftijd beginnen en komt voor bij elk ras en geslacht. Bij vrouwen begint de ziekte meestal tussen het twintigste en dertigste levensjaar en bij mannen tussen het veertigste en zestigste levensjaar (Ceremuga et al, 2002). De belangrijkste risicofactoren zijn: leeftijd van 20 tot 40, vrouwelijk geslacht, het voorkomen van myasthenia gravis in de familie (de ziekte erft zeer waarschijnlijk multifactorieel over) en het hebben van andere auto-immuunziekten (De Visser et al, 1999).

Diagnose en behandeling

De diagnose myasthenia gravis wordt gesteld op basis van de (hetero)anamnese en de klinische symptomen, waarbij vermoeidheidsafhankelijke spierzwakte wordt vastgesteld. Aanvullend zal het neurologisch onderzoek en de aanwezigheid van voornoemde antilichamen in het serum de diagnose ondersteunen (Wokke et al, 2013; Hilton-Jones en Turner, 2014). De neostygmintest (Tensilon-test) bevestigt de diagnose: de klachten zullen deels of geheel verdwijnen na intraveneuze of intramusculaire toediening van cholinesteraseremmers (diagnose e juvantibus). Als anti-ACh-r niet kan worden aangetoond, is aanvullend onderzoek noodzakelijk want er kan dan nog steeds sprake zijn van (een vorm van) myasthenia gravis, bijvoorbeeld anti-MuSK MG (Beekman et al, 1997). De differentiële diagnose bevat chronisch vermoeidheidssyndroom, botulisme

en andere neuromusculaire aandoeningen zoals Lambert-Eaton syndroom en hersenstamafwijkingen (Lotia et al, 2004; Thanvi en Lo, 2004).

Om de spierzwakte te verminderen, worden initieel vaak cholinesteraseremmers voorgeschreven; het betreft pyridostigmine of neostygmine. Beide geneesmiddelen remmen het enzym acetylcholinesterase, dat de afbraak van acetylcholine katalyseert, waardoor meer acetylcholine in de synaptische spleet beschikbaar is en dus toename van de mogelijkheid voor acetylcholine om zich te binden aan het verminderde aantal receptoren (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012).

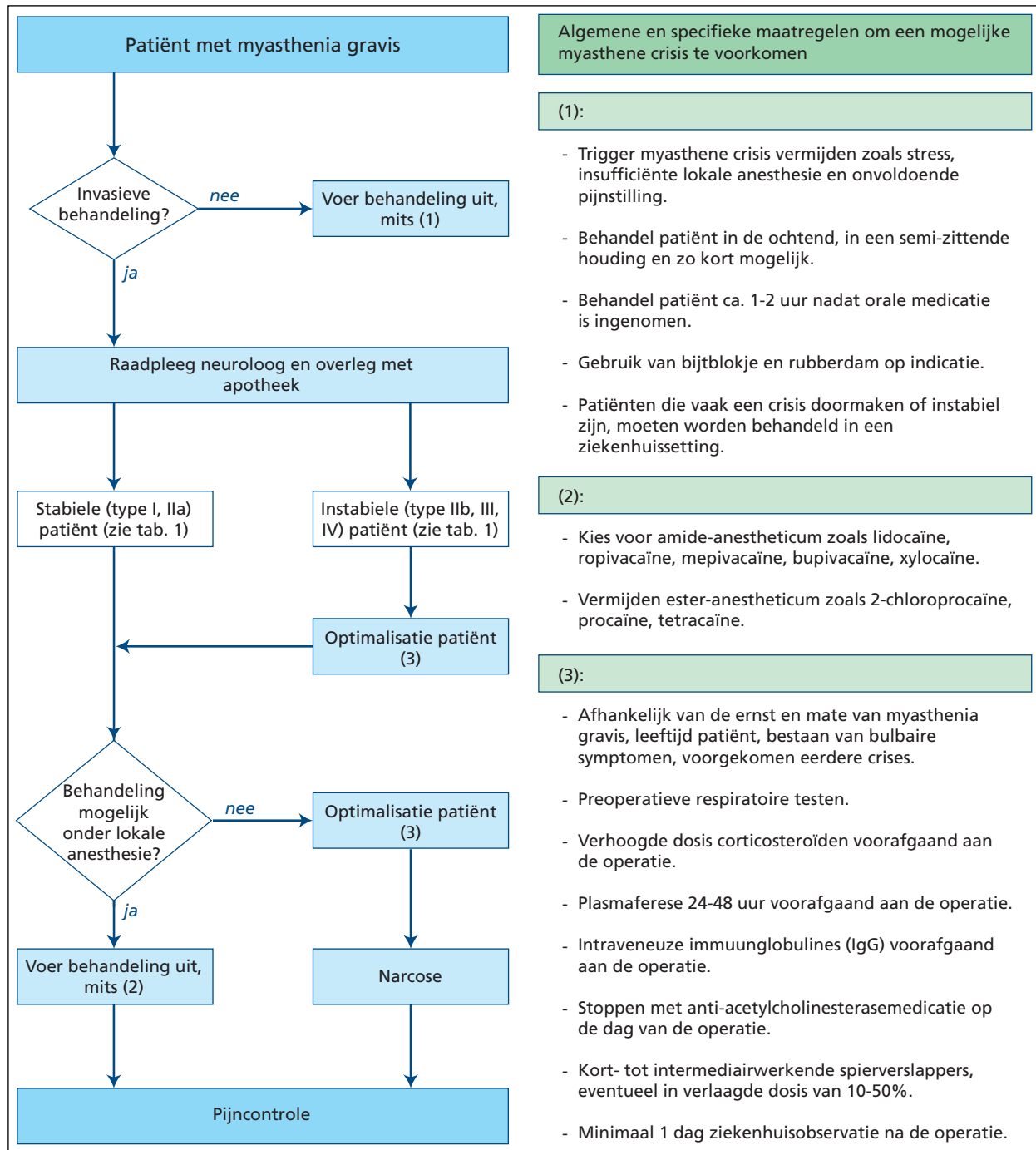
Voor vermindering van het immuunrespons en dus remming van de productie van antilichamen kunnen immunosuppressiva worden toegepast zoals corticosteroiden, azathioprine, cyclosporine, mycofenolaat mofetil en immunoglobulines (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012).

Bij patiënten met extreme spierzwakte, acute ernstige symptomen of crises zijn behandeling met plasmafereses, een behandeling waarbij het bloedplasma van de patiënt wordt verwijderd maar daarin bevindende bloedcellen niet, of intraveneuze immuunglobuline giften geïndiceerd (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012).

Bij patiënten jonger dan 40 jaar met gegeneraliseerde myasthenia gravis wordt vaak overgegaan tot een thymectomie en bij, vaak oudere, patiënten met een thymoom wordt de thymus ook chirurgisch verwijderd. Een thy-

Emotionele stress	
Elektrolyten-dysbalans	
Respiratoire infectie	
Anemie	
Zwangerschap	
Menstruatie	
Te weinig acetylcholinesteraseremmers	
Anesthesie (conserveermiddelen in, 2-chloroprocaïne, procaïne, cocaïne, tetracaïne)	
Medicatie	Antibiotica (aminoglycosines, flyoroquinolones, ketolides, macrolides, tetracycline)
	Anti-aritmica (quinidine, procainamide, bèta-blokkers, calcium-kanaal-blokkers)
	Diuretica (thiazides, furosemides)
	Sedativa (benzodiazepines, barbituraten)
	Opiaten (morfine)
	Corticosteroiden in hoge dosis
	Quinine
	D-penicillamine

Tabel 2. Mogelijke oorzaken voor een myasthenic crisis (Lotia et al, 2004; Baraka, 1993; Hilton-Jones en Turner, 2014; Tamburrini, 2015; Gallagher, 1981; Juel, 2004; Yarom, 2005; Patton, 1997)



Afb. 2. Beleid bij een patiënt met myasthenia gravis bij wie een invasieve (tandheelkundige) behandeling moet worden uitgevoerd.

moom komt slechts zelden voor bij patiënten die jonger zijn dan 40 jaar maar juist bij patiënten jonger dan 40 jaar, met ernstige myasthenia gravis en afwezigheid van een thymoom kan een thymectomie leiden tot een substantiële verbetering (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012).

Crisis

Een patiënt met myasthenia gravis loopt het risico op het doormaken van een myasthene crisis. Dit is een acute exacerbatie van de ziekte die kan leiden tot een respiratoire collaps met een levensbedreigende situatie door verslikken of een ernstige ademhalingsstoornis waarbij tijdelijke kunstmatige beademing nodig is (Wokke et al, 2013; Hilton-Jones en Turner, 2014). De kans op het optreden

van een crisis is het grootst tijdens de eerste 2 tot 3 jaar van de ziekte en komt voor bij 15-20% van alle patiënten. MuSK-antilichaam positieve patiënten hebben een grotere kans op het krijgen van een myasthene crisis, ongeveer 33%. Tussen de 4-8% van de myasthenia crises zijn fataal (Tamburrini et al, 2015). In tabel 2 worden mogelijke oorzaken voor een myasthene crisis vermeld.

In geval van een myasthene crisis moet de patiënt met spoed in een ambulance naar een ziekenhuis worden getransporteerd. Daar worden acetylcholinesterasemedicatie, intraveneuze immuunglobulines toegediend en/of plasmaferese verricht en op indicatie endotracheale intubatie soms al in de ambulance (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012).

Een patiënt met myasthenia gravis in de tandartspraktijk

Het behandelen van een patiënt met myasthenia gravis in een algemene tandartspraktijk is mogelijk, mits er rekening wordt gehouden met een aantal zaken:

- het betreft een stabiele patiënt;
- vermijdt triggers zoals stress en pijn;
- behandel de patiënt 's ochtends, in een semi-zittende houding en zo kort mogelijk;
- gebruik een bijtblokje en rubberdam om aspiratie te voorkomen (Lotia et al, 2004);
- behandel de patiënt circa 1-2 uur nadat orale medicatie is ingenomen (Gallagher et al, 1981; Bol, 2001; Yarom et al, 2005).

Instabiele patiënten moeten in een ziekenhuissetting worden behandeld (Tamburrini et al, 2015).

Lokale anesthesie

Wanneer een invasieve behandeling nodig is, zal vooraf altijd overleg moeten plaatsvinden met de behandelende neuroloog (Gallagher et al, 1981). Betreft het een stabiele (type I, IIa) patiënt en is de behandeling onder lokale anesthesie mogelijk, dan kan de behandeling worden uitgevoerd door een tandarts met in achtneming van voornoemde voorzorgsmaatregelen (Patil et al, 2004). In geval van een instabiele (type IIB, III, IV) patiënt of een behandeling onder narcose, moet eerst optimalisatie van de patiënt plaatsvinden (Baraka, 1993; Lotia et al, 2004; Yarom et al 2005). De behandeling zal dan plaatsvinden in een medisch centrum.

Voor het gebruik van lokale anesthesie van het ester-type (2-chloroprocaine, procaine, tetracaine) bestaat een relatieve contra-indicatie bij patiënten met myasthenia gravis. Dit type lokaal anestheticum wordt in het lichaam afgebroken door in het plasma aanwezige acetylcholinesterase en is vertraagd bij patiënten die ACh-remmers gebruiken en dus minder voorspelbaar en betrouwbaar (Dillon, 2004). Het amidetype lokaal anestheticum (lidocaine, ropivacaine, mepivacaine, bupivacaine, xylocaine), dat vooral in de tandheelkundige praktijk wordt gebruikt, kan relatief veilig worden gebruikt (Lotia et al, 2004; Tamburrini et al, 2015). Wel moet worden gerealiseerd dat bij een instabiele patiënt er, onafhankelijk van het gebruik van het amide- of estertype lokaal anestheticum, verschillende andere triggers kunnen zijn die een crisis kunnen veroorzaken, zoals de conserveermiddelen in het preparaat en pijn en stress tijdens en na de behandeling (Ceremuga et al, 2002; Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012). Een minimaal werkzame dosis van het lokaal anestheticum is bij patiënten met myasthenia gravis is aanbevolen, (Ceremuga et al, 2002; Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012). Intravasculaire injectie moet worden voorkomen en de infiltratie, intraligamentaire of intrapulpaire techniek heeft de voorkeur boven geleidingsanesthesie (Patton, 1997; Patil et al, 2012).

Pijnmanagement

Na (non)invasieve behandeling is optimaal pijnmanagement cruciaal om een mogelijke crisis te voorkomen. Pa-

racetamol, NSAIDs, aspirine en chloorhexidinespoeling kunnen veilig worden gebruikt (Tamburrini et al, 2015). Opiaten, zoals morfine, moeten worden vermeden vanwege negatieve beïnvloeding op onder andere de functie van de ademhalingspijpen (Blichfeldt-Lauridsen en Hansen, 2012). In afbeelding 2 zijn schematisch het beleid en de maatregelen weergegeven die getroffen moeten worden wanneer bij een patiënt met myasthenia gravis een invasieve (tandheelkundige) behandeling moet worden uitgevoerd. In afbeelding 2 worden diverse maatregelen genoemd die kunnen worden toegepast om te trachten een myasthene crisis te voorkomen.

Intraorale gevolgen van myasthenia gravis

De medicatie bij de behandeling van myasthenia gravis kunnen gepaard gaan met intraorale bijwerkingen. Anti-ACh-ase kan leiden tot hypersalivatie, kwijlen en supragingivaal tandsteen, terwijl immunosuppressiva opportunistische infecties kunnen veroorzaken, zoals orale candidiasis en soms gingivahyperplasie (Tamburrini et al, 2015). Azathioprine en prednison kunnen de wondgenezing vertragen (Bol, 2001; Patil, 2012).

Optimale tandheelkundige zelfzorg door patiënten met myasthenia gravis kan soms moeilijk zijn door spierzwakte in de armen. Adequate mondhygiëne-instructie is geïndiceerd evenals regelmatige controle en behandeling (Bol, 2001; Patil et al, 2012). Wanneer het tandenpoetsen problemen geeft, kan een gemodificeerde handtandenborstel, een elektrische tandenborstel of een waterpik uitkomst bieden. Een anti-tandsteen tandpasta kan worden geadviseerd (Tamburrini et al, 2015).

Conclusie

Een (tandheelkundige) behandeling van een patiënt met stabiele myasthenia gravis onder lokale anesthesie (in minimale dosis) is mogelijk, hetgeen de voorkeur heeft boven algehele narcose. Wanneer er sprake is van een instabiele myasthenia gravis, is voor de behandeling optimalisatie van de conditie van de patiënt noodzakelijk. Overleg voor een invasieve behandeling altijd met de behandelende neuroloog en tracht tijdens en na de behandeling triggers te vermijden die een myasthene crisis kunnen uitlokken.

Literatuur

- * Baraka A. Anesthesia and myasthenia gravis. *Middle East J Anesth* 1993; 12: 9-35.
- * Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: Diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; 244: 112-118.
- * Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 17-22.
- * Bol P. Myasthenia gravis. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2001; 108: 416-417.
- * Ceremuga TE, Yao XL, McCabe JT. Etiology, mechanisms, and anesthesia implications of autoimmune myasthenia gravis. *AANA J* 2002; 70: 301-310.
- * Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24: 83-94.

- * Gallagher DM, Erickson KL, Genkins G. Current concepts in the surgical treatment of patients with myasthenia gravis. *J Oral Surg* 1981; 39: 30-34.
- * Hilton-Jones D, Turner MR (eds). *Oxford textbooks of neuromuscular disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2014.
- * Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; 24: 75-81.
- * Kasper DL, Fauci AS, Hauser sL, Longo dL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill Education Medical, 2015.
- * Lotia S, Randall C, Dawson LJ, Longman LP. Dental management of the myasthenic patient. *Dent Update* 2004; 31: 237-242.
- * Osserman KE. *Myasthenia gravis*. New York: Grune and Stratton, 1958.
- * Patil PM, Singh G, Patil SP. Dentistry and the myasthenia gravis patient: a review of the current state of the art. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: e1-8.
- * Patton LL, Howard JF. Myasthenia gravis: dental treatment considerations. *Spec Care Dentist* 1997; 17: 25-32.
- * Tamburrini A, Tacconi F, Barlattani A, Mineo TC. An update on myasthenia gravis, challenging disease for the dental profession. *J Oral Sci* 2015; 57: 161-168.
- * Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis: review. *Postgrad Med J* 2004; 80: 690-700.
- * Visser M de, Vermeulen M, Wokke JHJ. *Neuromusculaire ziekten*. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.
- * Wokke JHJ, Doorn PA van, Hoogendij JE, Visser M de. *Neuromuscular Disease: A case-based approach*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- * Yarom N, Barnea E, Nissan J, Gorsky M. Dental management of patients with myasthenia gravis: a literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2005; 100: 158-163.

Summary

Myasthenia gravis in dentistry

In a patient with myasthenia gravis, a life-threatening myasthenic crisis can occur, a complication of myasthenia gravis. The crisis can be triggered by, among other things, emotional stress, pain, infections and a reaction to medication. The policy for invasive dental treatment in a patient with myasthenia gravis must be aimed at preventing a crisis. Prior to the intervention, consultation with the neurologist in charge is necessary because sometimes optimisation of the medication or preventive measures are required. Treatment of a myasthenia gravis patient with amide local analgesic is possible; narcosis is also possible. Local anaesthesia (using amide local analgesic in minimal dosage) is preferred to narcosis. After the dental treatment, optimal pain management is crucial to limit the chance of a crisis.

Bron

N.L. Tjeerdsma¹, E.L. van der Kooij², E.H. van der Meij³, J.G.A.M. de Visscher^{3,4}
 Uit ¹de Faculteit Tandheelkunde Rijksuniversiteit Groningen (student), de afdelingen ²Neurologie en ³Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie van het Medisch Centrum Leeuwarden en ⁴de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie/Orale pathologie van het VU medisch centrum/ Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam
 Datum van acceptatie: 22 mei 2018
 Adres: prof. dr. J.G.A.M. de Visscher, Medisch Centrum Leeuwarden, Henri Dunantweg 2, 8934 AD Leeuwarden
 j.de.visscher@znb.nl