

Consensusrichtlijn behandeling en begeleiding van ataxie van Friedreich

De internationale richtlijn
vertaald naar de Nederlandse situatie



Nederlandse Vereniging
voor Neurologie

Colofon

De vertaling van de internationale richtlijn is een uitgave van:

Spierziekten Nederland

Lt.gen. Van Heutszlaan 6

3743 JN Baarn

035 548 04 80

mail@spierziekten.nl

www.spierziekten.nl

www.spierziekten.nl/overzicht/ataxie-van-friedreich

De richtlijn is begin 2018 ter autorisatie aangeboden aan:

- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

In februari 2018 is de richtlijn geautoriseerd door de NVN.

Deze richtlijn is tot stand gekomen dankzij financiële steun van mensen die direct betrokken zijn bij ataxie van Friedreich.

© Spierziekten Nederland, Baarn, 2018

Bestelnummer R033

Inhoud

Toelichting	4
1.1 Inleiding	5
1.2 Ataxie van Friedreich	8
1.3 Organisatie van de Nederlandse zorg	11
Samenvatting van de internationale aanbevelingen:	
2.1 Ataxie	13
2.2 Krachtverlies	13
2.3 Neuropathie	14
2.4 Spasticiteit en spasmen	14
2.5 Restless legs	15
2.6 Mobiliteit	16
2.7 Dysartrie	17
2.8 Dysfagie	17
2.9 Visus	18
2.10 Blaasdisfunctie	18
2.11 Darmklachten	19
2.12 Seksualiteit	19
2.13 Gehoor	19
2.14 Cognitie	20
2.15 Revalidatie	20
3.1 Hart	20
3.2 Slaap	23
3.3 Pijnbehandeling en anesthesie	23
4. Scoliose	24
5. Diabetes mellitus	25
6. Genetica	25
7. AvF als gevolg van heterozygositeit	26
8. Zwangerschap	27
9.1 Kwaliteit van leven	27
9.2 Geestelijke gezondheid	28
9.3 Rolstoel en aangepaste stoel	28
9.4 Onafhankelijkheid	28
9.5 'Advanced care' en 'end of life care'	29
9.6 Palliatieve zorg	29
9.7 Potentiële medicatie / middelen voor de behandeling van AvF	29
10 Extra aanbevelingen gebaseerd op de Nederlandse situatie	29
Appendix A – Grading of evidence for clinical management guidelines	31
Appendix B – Bij de richtlijn betrokken zorgverleners en organisaties	32
Appendix C – Verwijsadressen	33
Appendix D – Literatuur	35

Consensusrichtlijn behandeling en begeleiding van ataxie van Friedreich

De internationale richtlijn vertaald naar de Nederlandse situatie

Toelichting

Een internationaal panel van experts op het gebied van ataxie van Friedreich (AvF) heeft in november 2014 een richtlijn voor de behandeling van personen met ataxie van Friedreich opgesteld¹. Deze richtlijn is naar het oordeel van de werkgroep ataxie van Friedreich van Spierziekten Nederland zo volledig dat de werkgroep begin 2015 heeft besloten de aanbevelingen van deze internationale richtlijn te vertalen als opvolger van de meest recente herziening (2007) van de *CBO Revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich* en voor de Nederlandse situatie van aanvullend of beperkend commentaar te voorzien. Bij het lezen van de Nederlandse bewerking van de internationale consensusrichtlijn voor AvF dient men zich te realiseren dat de originele tekst, van 250 pagina's aanmerkelijk meer informatie bevat dan de vertaalde aanbevelingen. De Nederlandse werkgroep beveelt degenen die zich willen verdiepen in ataxie van Friedreich en in informatie die ten grondslag ligt aan de aanbevelingen dan ook aan de Engelstalige richtlijn te bestuderen.

Voor de wetenschappelijke onderbouwing heeft de internationale richtlijn gebruikgemaakt van de Elements of Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE; zie appendix A). Het GRADE-systeem is gebaseerd op het niveau van beschikbaar wetenschappelijk bewijs. Wanneer er geen duidelijk Level I-, II-, III of IV-bewijs gevonden werd, maar er voldoende consensus bestond over een item wordt dit aangeduid met Good Practice Points (GPP).

Spierziekten Nederland, 2018

¹ Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich ataxia; M. Delatycki, L. Corben, M. Pandolfo, D. Lynch, J. Shultz; november 2014, (zie Appendix D voor link).

1.1 Inleiding

Algemene inleiding

Ataxie van Friedreich (AvF) is een zeldzame erfelijke aandoening met in Nederland een incidentie van ongeveer zes à zeven nieuwgeborenen per jaar. De ziekte kan bij meerdere kinderen in een gezin voorkomen. De aandoening is langzaam progressief en leidt doorgaans tot ernstige beperkingen met vergaande gevolgen voor het gehele leven. Naast ataxie, ongecoördineerde bewegingen, komen bij mensen met AvF vaak andere verschijnselen voor zoals scoliose, spraakstoornissen, visus- en gehoorstoornissen. De diagnose wordt meestal aan het begin van de puberteit gesteld, maar de eerste klachten openbaren zich vaak al enkele jaren daarvoor. De ziekte is niet te genezen. De gemiddelde levensverwachting is verkort, vaak ten gevolge van hartfalen.

Omdat er met het relatief geringe aantal mensen met AvF niet overal voldoende expertise aanwezig was en er landelijk aanzienlijke verschillen in de behandeling bestonden, is er in 2003 in opdracht van de Vereniging Spierziekten Nederland in samenwerking met het CBO en met financiële steun van het Johanna KinderFonds een Revalidatiegeneeskundige richtlijn voor ataxie van Friedreich ontwikkeld. Het doel van deze richtlijn was kinderen en volwassenen met AvF een zo goed mogelijke, effectieve en wetenschappelijk onderbouwde behandeling te kunnen geven. Hierbij is uitgegaan van een centrale aansturende rol van de revalidatiearts. In 2007 is deze richtlijn op grond van verdere wetenschappelijke informatie aangepast.

In november 2014 is de Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich ataxia gepubliceerd die door een groot internationaal panel van experts en met financiële steun van de Friedreich Ataxia Research Alliance is opgesteld. Doelen zijn het verkrijgen van effectieve en uniforme behandeling, in de diverse centra over de hele wereld en het definiëren van de kaders waarbinnen de multidisciplinaire zorg van mensen met ataxie van Friedreich moet plaatsvinden. Omdat in deze richtlijn ook de andere aspecten van de behandeling voor AvF zijn opgenomen, gaat deze richtlijn verder dan de revalidatiegeneeskundige richtlijn uit 2007.

Voor de voorgenomen herziening van de Nederlandse richtlijn heeft de werkgroep ataxie van Friedreich van Spierziekten Nederland in 2015 besloten om bij deze Internationale Consensus Guidelines aan te sluiten en deze, voor zover nodig, aan te passen aan de Nederlandse situatie. De belangrijkste reden hiervoor is internationale uniformiteit in diagnostiek en behandeling met name bij zeldzame ziekten zoals AvF.

Doelstelling

De voor u liggende richtlijn bevat aanbevelingen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van mensen met ataxie van Friedreich, vertaald naar de Nederlandse situatie. De richtlijn biedt ook aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling en begeleiding van mensen met AvF betrokken zijn, met name medisch specialisten als (kinder)revalidatieartsen, (kinder)neurologen en huisartsen daar zij verantwoordelijk kunnen zijn voor de coördinatie van de zorg.

Werkwijze Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich ataxia

De Internationale Consensus Richtlijn is als volgt tot stand gekomen. Nadat via een internationale consultatieronde onder clinici met expertise in de behandeling van mensen met AvF een lijst van

onderwerpen was opgesteld om in deze richtlijn op te nemen en na het verkrijgen van financiële ondersteuning door de Friedreich Ataxia Research Alliance (FARA) vond in mei 2011 in Straatsburg een eerste bijeenkomst plaats, voorafgaande aan de internationale Friedreich Ataxie-conferentie. Daar zijn een uitvoerend comité en een aantal specialistenwerkgroepen (SWG's) voor verschillende onderwerpen ingesteld (voor de betrokken zorgverleners zie Appendix B). Alle afzonderlijke SWG's zijn geïnstrueerd om de beschikbare literatuur over de behandeling van AvF kritisch te beoordelen volgens de Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net>). Met de suggestie om gebruik te maken van OVID, Medline, Pubmed, CINAHL of een andere relevante database zijn de zoektermen en de te raadplegen databases door alle SWG's zelf bepaald.

De basisgegevens van de SWG's zoals uitgangsvragen, zoektermen, de overzichten van de gevonden literatuur, de selectiecriteria voor de nader bestudeerde artikelen en de tabellen met de onderwerpen, studieopzet en mate van bewijs van de geselecteerde artikelen zijn helaas niet centraal verzameld.

De Guidelines zijn verder ontwikkeld volgens de richtlijnen van de National Health and Medical Research Council van Australië. Aan de hand van een tevoren opgesteld format stelden de SWG's elk een ontwerptekst op die voor commentaar aan alle auteurs werd rondgestuurd. De hieruit resulterende definitieve tekst is voor commentaar weer voorgelegd aan vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen en aan betrokken klinici.

Voor zover mogelijk is bij de aanbevelingen gebruikgemaakt van het Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation GRADE-systeem (zie Appendix A). Als geen duidelijk niveau I-, II-, III- of IV-bewijs voorhanden was maar er wel sprake was van voldoende consensus in de betreffende werkgroep, zijn Good Practice Points (GPP)-aanbevelingen opgesteld.

De internationale richtlijn bestaat uit negen hoofdstukken met in totaal 146 aanbevelingen op het gebied van:

1. een overzicht van ataxie van Friedreich waaronder differentiële diagnose;
2. de neurologische componenten van ataxie van Friedreich waaronder: ataxie, zwakte, spasticiteit en spierspasmen, rusteloze benen, mobiliteit, dysarthrie, dysfagie, visus, blaasfunctie, darmfunctie, seksuele functie, audiologische functie, cognitie en revalidatie;
3. het hart, het cardiovasculaire en respiratoire systeem inclusief slaap, pijnbestrijding en anesthesie;
4. scoliose;
5. diabetes mellitus;
6. genetische kwesties;
7. ataxie van Friedreich als gevolg van FXN (het ataxie van Friedreich-gen) en compound heterozygotie;
8. zwangerschapkwesties;
9. onderwerpen die de kwaliteit van leven betreffen waaronder: de geestelijke gezondheid, rolstoelen en zitsystemen, onafhankelijkheid, vroegtijdige zorgplanning, palliatieve zorg en potentiële medicijnen.

Samenstelling en werkwijze van de Nederlandse werkgroep

Op initiatief van werkgroep ataxie van Friedreich van Spierziekten Nederland is voor de herziening van de bestaande Revalidatiegeneeskundige richtlijn voor ataxie van Friedreich (2007) een werkgroep samengesteld bestaande uit twee neurologen, een revalidatiearts, een beleidsmedewerker van Spierziekten Nederland en twee vertegenwoordigers van de

patiëntengroep (zie Appendix B). Vijf van hen zijn ook betrokken geweest bij het maken van de bestaande Nederlandse richtlijn.

Na een oriënterende fase is besloten om geen aparte Nederlandse herziening te maken en om voor een actualisering van de bestaande Nederlandse richtlijn aan te sluiten bij de internationale consensusrichtlijn. Daarmee vormt de hele internationale richtlijn de kern van de herziene Nederlandse richtlijn.

Voor het opstellen van een Nederlandse versie van de internationale richtlijn zijn contacten gelegd met de revalidatiegeneeskundige en neurologische wetenschappelijke beroepsverenigingen en het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Verder is een aantal klinisch specialisten bereid gevonden als adviseur bepaalde onderwerpen vanuit hun vakgebied te beoordelen (zie Appendix B).

De richtlijnwerkgroep heeft ervoor gekozen om niet de hele internationale richtlijn te vertalen maar zich te beperken tot de aanbevelingen. Voor de onderbouwing van de aanbevelingen wordt verwezen naar de Engelstalige richtlijn (zie Appendix D). De aanbevelingen zijn door twee werkgroepleden afzonderlijk vertaald en daarna onderling en gezamenlijk in de werkgroep geredigeerd en van commentaar voorzien vanuit de eigen expertise en de Nederlandse situatie. Daar waar de aanbevelingen afwijken van de Nederlandse situatie wordt dit steeds vermeld onder het kopje 'Commentaar'. Een aantal aanbevelingen in de internationale richtlijn is, bij het ontbreken van specifiek op AvF betrokken literatuur, gebaseerd op algemene richtlijnen. Als dit het geval is, wordt dit ook opgemerkt in het commentaar. Verder is een aantal aanbevelingen van de internationale richtlijn aangepast aan de Nederlandse situatie met een veel prominentere rol voor de revalidatiearts en zijn team. De organisatie van zorg voor mensen met AvF in Nederland wordt daarom in een apart hoofdstuk beschreven. Om te kunnen voldoen aan de Nederlandse voorwaarden voor een gecertificeerde richtlijn is er contact gelegd met de coördinator van het centrale comité van de internationale richtlijn in Australië voor het krijgen van bepaalde aanvullende gegevens maar die zijn helaas niet beschikbaar.

Herziening

De International Consensus Guidelines zullen vóór 2020 worden herzien. Er is afgesproken dat de Nederlandse richtlijnwerkgroep hier actief bij betrokken wordt. Op deze wijze kan het proces van revisering zo vormgegeven worden dat deze voldoet om in de Nederlandse situatie tot certificering van de richtlijn te komen. Na herziening zal ook de vertaling hiervan voor de Nederlandse situatie weer worden herzien.

1.2 Ataxie van Friedreich

Historische ontwikkelingen van de diagnostiek

Diagnostiek op basis van klinische verschijnselen

Na de eerste klinische beschrijving door Nicolaus Friedreich in 1863 berustte de diagnose ataxie van Friedreich op het voorkomen van een aantal klinische verschijnselen, de erfgang en de beginleeftijd van de verschijnselen, in combinatie met pathologisch-anatomisch onderzoek. Het voorkomen van andere vormen van al of niet autosomaal recessief erfelijke ataxie zorgde voor het opstellen van strikte klinische criteria door Geoffroy, Harding en Filla met een relatief hoge specificiteit voor de diagnose ataxie van Friedreich (Geoffroy et al, 1975; Harding, 1981; Filla et al, 1996).

Geoffroy et al. onderscheidden primaire (obligate) criteria, secundaire criteria (aanwezig in meer dan 90% van de patiënten) en additionele criteria (aanwezig in minder dan 50% van de patiënten). Primaire criteria waren: een beginleeftijd jonger dan 20 jaar, progressieve loopataxie, dysarthrie, verlies van positie- en vibratiezin in de benen, (piramidale) spierzwakte, areflexie in de benen. Secundaire criteria waren: pathologische voetzoolreflexen, pes cavus, scoliose en cardiomyopathie. Additionele criteria zijn: verminderde visus, nystagmus, paresthesiën, gehoorstoornis, tremor, vertigo, spasticiteit en pijn.

Harding formuleerde een aantal essentiële, additionele en andere criteria. Als essentiële criteria aanwezig bij 100% van de patiënten noemde zij: beginleeftijd jonger dan 25 jaar en binnen 5 jaar na het begin aanwezigheid van progressieve loopataxie en extremitatataxie, afwezige kniepees- en achillespeesreflexen, pathologische voetzoolreflexen en verlaagde of afwezige sensibele actie-potentialen bij normale motorische geleidingssnelheden. Als additionele criteria, aanwezig bij meer dan 67% van de patiënten, noemt zij scoliose, piramidale zwakte in de benen, afwezige reflexen in de armen, verminderde positie- en vibratiezin in de benen en ECG-afwijkingen. Als andere criteria, aanwezig bij minder dan 50% van de patiënten, noemt zij: nystagmus, opticus atrofie, gehoorverlies, distale atrofie, pes cavus en diabetes.

Genetische diagnostiek

Na de ontdekking van het Friedreichs (FRDA) gen op chromosoom 9q en de mutatie is ervoor gekozen de genetische diagnose te beschouwen als definitie voor ataxie van Friedreich (Friedreich ataxia 1, FRDA, zie: Online Inheritance in Man (OMIM) # 2239300). Hierdoor is het klinische beeld van de ziekte van Friedreich uitgebreid. Het blijkt dat ongeveer een kwart van de mensen met ataxie van Friedreich een atypisch klinisch beeld vertoont, met een begin later dan 25 jaar (Late Onset Friedreich Ataxia, LOFA) of met behouden (spierrek)reflexen (Friedreich Ataxia with Retained Reflexes, FARR). Aan de andere kant blijkt ook dat ongeveer 10% van de patiënten die voldoen aan de eerder opgestelde klinisch diagnostische criteria volgens de genetische criteria de ziekte van Friedreich niet heeft. De aanwijzingen voor een tweede Friedreich-gen op chromosoom 9p zijn na 2001 niet meer bevestigd (Christodoulou et al, 2001). Voor de diagnose ataxie van Friedreich is de genetische diagnose dus thans de beredeneerde gouden standaard. Hoewel sommige, klinisch niet goed van ataxie van Friedreich te onderscheiden ziektebeelden in principe voor hetzelfde revalidatietraject in aanmerking komen, is een genetische diagnose belangrijk voor een beoordeling van de prognose en de kans op complicaties en voor een erfelijkheidsadvies.

Genetica en pathofysiologie

In 1988 is het gen voor ataxie van Friedreich gelokaliseerd op de lange arm van chromosoom 9. In 1996 zijn het gen zelf en de genmutatie gevonden (Campuzano ea, 1996; Chamberlain ea, 1988). Het gen wordt aangeduid met FRDA en de mutatie bestaat uit een verlengde GAA-trinucleotiderepeat in het eerste intron. Ongeveer 94% van patiënten met ataxie van Friedreich is homozygoot voor een verlengde GAA-repeat en 6% heeft een combinatie van een verlengde GAA-repeat en puntmutatie (Durr ea, 1996). Met uitzondering van een bepaalde ontbrekende mutatie (G130V) is er voor de klinische verschijnselen geen verschil gevonden tussen patiënten met een homozygote GAA-repeatverlenging en patiënten met een enkele GAA-repeatverlenging en een puntmutatie. De grootte van de GAA-verlenging vertoont een omgekeerde correlatie met de beginleeftijd en de ernst van de ziekte, maar als gevolg van een grote spreiding is een individuele voorspelling niet goed mogelijk (Filla ea 1996; Montermini ea 1997).

Het FRDA-gen bestaat uit zeven exons waarvan meestal alleen de eerste vijf worden afgelezen. Het genproduct, frataxine genaamd, vormt een eiwit van 210 aminozuren. De plaats van expressie van het gen in de verschillende lichaamsweefsels komt overeen met de voornaamste plaatsen van pathologie (Koutnikova ea 1997). De verlengde GAA-repeat verstoort de transcriptie van het gen en veroorzaakt zo een tekort aan frataxine (Bidichandani ea 1997). Uit onderzoek met het frataxinehomoloog in gist is gebleken dat frataxine zich bevindt op het binnenste mitochondriële membraan en dat het een rol speelt in de vorming van ijzer-zwavel-eiwitten (F-S-clusters) in de mitochondriën, die weer een belangrijke rol spelen in de ademhalingsketen (Babcock ea 1997; Campuzano ea 1997). Als gevolg hiervan veroorzaakt een tekort aan frataxine een afgenomen activiteit van complex I, II en III van de ademhalingsketen en van mitochondrieel en cytosolgebonden aconitase en veroorzaakt dit tekort secundair ook stapeling van ijzer in de mitochondriën (Wilson ea 1997; Rotig ea 1997, Puccio ea 2002).

Als gevolg van deze stapeling kan er een toegenomen oxidatieve stress ontstaan. Een ijzerstapeling is overigens ook al in de jaren zeventig van de vorige eeuw gevonden in hartspierweefsel van Friedreichpatiënten (Sanchez-Casis ea 1976). Ataxie van Friedreich behoort als aandoening dus tot de mitochondriopathieën met een stoornis in het nucleaire DNA.

Incidentie en prevalentie van ataxie van Friedreich in Nederland

Nederlandse cijfers betreffende de incidentie en/of prevalentie zijn niet voorhanden, maar het is aannemelijk dat de incidentie in Nederland niet veel verschilt van die in de omringende Europese landen.

In een Frans onderzoek werd een prevalentie gevonden van dragerschap van een GAA-verlenging van ongeveer 1 op de 90 mensen (Cosse ea 1997). De kans dat twee ouders die niet aan elkaar verwant zijn en die geen familieleden hebben met AvF allebei een mutatie in het AvF-gen hebben, is dan 1 op de 8100.

Een kwart van de kinderen van ouders die beiden drager (heterozygoot) zijn, dus 1 op de 32400 geboortes, zal daadwerkelijk twee mutaties krijgen in het FRDA-gen (homozygoot zijn) en in de loop van het leven symptomen van AvF ontwikkelen. De helft van de kinderen van twee heterozygote ouders zal zelf ook weer heterozygoot, drager, zijn.

Aannemend dat deze prevalentie ook voor Nederland geldt, betekent dit dat er bij een geboortecijfer van 200.000 in Nederland per jaar 6 tot 7 kinderen met ataxie van Friedreich worden geboren. Bij een

incidentie van circa 1: 33.000 en een gemiddelde overleving van circa 60 jaar kan het aantal mensen met ataxie van Friedreich in Nederland met een bevolking van 17 miljoen worden geschat op ruim 360.

Uitgaande van een prevalentie van dragerschap in de bevolking van 1 op 90 is bij een bekend dragerschap van één van de partners binnen een relatie de a priori kans op een nakomeling met ataxie van Friedreich 1 op 360.

1.3 Organisatie van de Nederlandse zorg

In Nederland is de zorg anders georganiseerd dan in de meeste andere landen. Met name de revalidatiearts en zijn multidisciplinaire revalidatieteam spelen hier een meer centrale rol. Daarnaast zijn er in 2015 in Nederland expertisecentra ingesteld voor zeldzame ziekten zoals ataxie van Friedreich.

Diagnostiek

De klinische diagnostiek kan plaatsvinden in de (kinder)neurologische polikliniek van een ziekenhuis met kennis van de diagnostiek van ataxie van Friedreich. De klinisch-genetische afdelingen van deze (veelal academische) ziekenhuizen kunnen de genetische diagnostiek en de erfelijkheidsvoorlichting verzorgen. Bij diagnostische onduidelijkheid kan verwezen worden naar één van de expertisecentra voor ataxie (zie appendix C).

Behandelcentra

Bij de specialistische behandeling en begeleiding van mensen met AvF gaat het om drie gebieden: neurologie, orgaanspecialisten en revalidatie.

Expertisecentra ataxie van Friedreich

Gebaseerd op Europese regelgeving en volgens de door de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra in samenwerking met Orphanet opgestelde aanwijzingsprocedure, zijn het UMC Groningen en het Radboudumc Nijmegen in 2015 door de overheid aangewezen als expertisecentra voor ataxie van Friedreich (zie appendix C voor adressen).

Deze twee expertisecentra beschikken over specifieke kennis van en ervaring met de behandeling en begeleiding van mensen met AvF en deze expertise zal de komende jaren toenemen. Daarom adviseert de patiëntenorganisatie Spierziekten Nederland mensen met AvF ten minste een eenmalig consult bij een expertisecentrum te vragen om in overleg vast te stellen wat men daar voor desbetreffende persoon kan betekenen en ook om hulp van een expertisecentrum te vragen bij complexe medische problematiek of problematiek op meerdere vlakken. Een jaarlijkse controle in een expertisecentrum lijkt vooral voor kinderen van belang. Ook wanneer er een oorzakelijke behandeling voor AvF beschikbaar komt, zullen de twee genoemde expertisecentra hierin naar verwachting een centrale rol spelen en is het wenselijk om zich tot een van deze centra te richten.

De specifieke problematiek zoals die van het hart, het skelet, het zien en het horen ligt op het gebied van de betreffende orgaanspecialismen. Ook voor deze specialisten is het van belang om voldoende ervaring te hebben met deze problematiek bij mensen met AvF. Deze expertise is aanwezig in de grote, veelal academische, klinische centra. Revalidatieartsen die zich in de specifieke problemen bij AvF hebben verdiept maar ook andere ervaren klinici kunnen hierbij een centrale rol spelen. Een expertisecentrum kan daarbij eventueel om advies of consult worden gevraagd.

Zoals ook al in de revalidatiegeneeskundige richtlijn (2007) staat aangegeven, bestaat het multispecialistisch team van een expertisecentrum bij voorkeur uit de volgende specialisten: een (kinder)neuroloog, cardioloog, orthopedisch chirurg, klinisch geneticus, medisch maatschappelijk werkende en een revalidatiearts met zijn behandelteam. De revalidatiearts van een expertisecentrum kan zo nodig advies uitbrengen aan de perifeer werkende revalidatiearts. Verder werkt een multispecialistisch team van een expertisecentrum samen met andere voor AvF belangrijke disciplines zoals specialisten op gebied van slechthorendheid en slechthoortendheid.

Revalidatieteams met specifieke kennis van ataxie van Friedreich

De revalidatiegeneeskundige begeleiding en behandeling, die vaak pragmatisch gericht is en gedurende perioden intensief, kan het beste plaatsvinden in de eigen regio. Nederland kent een breed netwerk van revalidatiecentra en van poliklinische revalidatieafdelingen van ziekenhuizen, met meer of minder uitgebreide multidisciplinaire teams en faciliteiten. De historisch gegroeide situatie is dat ataxie van Friedreich als diagnosegroep ondergebracht is bij de patiëntenvereniging Spierziekten Nederland.

De revalidatiecentra en afdelingen die door Spierziekten Nederland als 'spierziektorevalidatieteam' zijn aangewezen, beschikken over kennis en kundigheid die bij mensen met AvF van belang is. Op de website van Spierziekten Nederland ([zie www.spierziekten.nl/zorgwijzer](http://www.spierziekten.nl/zorgwijzer)) wordt een overzicht gegeven van deze revalidatie-instellingen en hun specifieke deskundigheid.

De gespecialiseerde revalidatiearts met zijn team is (zo nodig in overleg met expertisecentrum) vaak verantwoordelijk voor de coördinatie van de zorg voor mensen met ataxie van Friedreich. Veel van deze centra en afdelingen hebben ook een netwerk met verschillende eerstelijnsbehandelaren opgezet die een deel van de behandeling kunnen geven, waarbij de revalidatiearts als coördinator fungeert.

Samenvatting van de internationale aanbevelingen

Hieronder is de Nederlandse vertaling van de aanbevelingen uit de internationale richtlijn weergegeven. Daar waar de aanbevelingen volgens de werkgroep afwijken van de Nederlandse situatie staat dat vermeld als commentaar bij de aanbevelingen.

2.1 Ataxie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Regelmatig neurologisch onderzoek wordt aanbevolen, aan de hand waarvan ook eventueel tijdig verwezen kan worden naar een gespecialiseerde andere hulpverlener. Commentaar: Regelmatig onderzoek wordt in Nederland in het algemeen door de neuroloog dan wel de revalidatiearts uitgevoerd (zie hoofdstuk 'Organisatie van zorg').	GPP ²
b. Fysiotherapie kan behulpzaam zijn bij de behandeling van balans, flexibiliteit, nauwkeurigheid van arm- en beenbewegingen en het zo goed mogelijk onderhouden van spierkracht.	GPP
c. Ergotherapie kan bij mensen met ataxie de risico's in het dagelijks functioneren vaststellen en de gevolgen daarvan minimaliseren.	GPP
d. Routinematig orthopedisch onderzoek is noodzakelijk om de orthopedische gevolgen vast te stellen, te volgen en te behandelen. Commentaar: Geadviseerd wordt om in een vroege fase te starten met onderzoek naar het ontstaan van scoliose en zodra deze zich begint te ontwikkelen, de patiënt door te sturen naar een centrum voor wervelkolomchirurgie (met name de academische en grotere ziekenhuizen). Zie ook aanbeveling 4.a.	GPP

2.2 Krachtverlies

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Het vaststellen en meten van krachtverlies vormt een essentieel onderdeel van de (neurologische) beoordeling van het functioneren van een individu met AvF.	GPP
b. Vermoeidheid is een veel voorkomende klacht bij mensen met AvF die betrokken kan worden bij de beoordeling van de kwaliteit van leven. Commentaar: De ernst van subjectief ervaren vermoeidheid kan eventueel worden beoordeeld met de Fatigue Severity Scale (Krupp L.B., et al: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 1989; 46: 1121–1123.) Vermoeidheid speelt ook een rol bij de beoordeling van krachtverlies en motorisch functioneren.	GPP

² Zie Appendix A

c. Fysiotherapie en oefentherapie kunnen de kracht, het motorisch functioneren en de vermoeidheid positief beïnvloeden. Commentaar: De aanbevolen fysio- en oefentherapie dienen vooral functioneel gericht te zijn.	GPP
d. Men dient er rekening mee te houden dat krachtverlies kan interfereren met de klinische beoordeling van de coördinatie en het lopen van mensen met AvF.	GPP
e. Medicijnen ter verbetering van mitochondriaal functioneren verbeteren mogelijk de spierkracht en verminderen mogelijk de vermoeidheid. Commentaar: Bij het uitkomen van de richtlijn (2017) is er nog geen effectief geneesmiddel bekend.	GPP

2.3 Neuropathie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Neuropathische pijn kan medicamenteus worden behandeld met gabapentine, pregabaline, lamotrigine, amitriptyline of duloxetine. Commentaar: Als medicatie van eerste keus komen bij mensen < 60 jaar een TCA en gabapentine in aanmerking en bij mensen > 60 jaar gabapentine of pregabaline. Zie: https://www.neurologie.nl/uploads/136/87/richtlijnen_-_polyneuropathie pag. 136, tabel 20, voor een overzicht van de medicijnen met NNT en NNH.	C (2, 3)
b. De ernst en uitbreiding van de neuropathie kunnen met een gedifferentieerd sensibeleitsonderzoek worden vastgesteld.	GPP
c. Protectieve voetzorg is belangrijk.	GPP
d. Preventieve maatregelen naar aanleiding van een inventarisatie van de dagelijkse activiteiten, de transfers en de houding in de rolstoel kunnen de kans op het ontstaan van een focale (druk)neuropathie verminderen.	GPP
Commentaar bij a t/m d: Het gaat hier alleen om sensibele neuropathie en het betreft algemene adviezen die niet gebaseerd zijn op onderzoek naar AvF maar die wel op de Nederlandse situatie van toepassing zijn.	

2.4 Spasticiteit en spasmen

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Mensen met AvF zijn gebaat bij de beoordeling van eventuele spasticiteit, pijn en spierkramp en van beginnende of bestaande contracturen.	GPP
b. Het is goed om mensen met AvF opnieuw te beoordelen na het instellen van een behandeling voor spasticiteit omdat hierdoor spierzwakte kan ontstaan, met als gevolg een verslechtering van het lopen, het staan en de transfers. Mensen met AvF dienen vóór aanvang van de behandeling voor spasticiteit te worden geïnformeerd over deze bijwerking.	GPP
c. Bij acute verslechtering van de spasticiteit en/of ataxie moet worden gelet op exacerberende factoren zoals infectie, pijn, obstipatie, diarree, dehydratie en decubitus	GPP

- d. Spasticiteit moet in een vroegtijdig stadium worden behandeld, in eerste instantie op een niet-farmacologische wijze. Wanneer dit niet of onvoldoende succesvol is, kan worden gekozen voor een anti-spasmodische behandeling met baclofen, tizanidine, benzodiazepinen, dantroleen, gabapentin, botuline-injecties, alcohol/phenol-injecties of intrathecale baclofen. Het voordeel van een medicamenteuze behandeling moet worden afgewogen tegen een eventuele nadelige invloed op andere verschijnselen van de ziekte zoals een toename van de ataxie. Als laatste redmiddel kan men opteren voor een chirurgische interventie. De keuze voor een interventie wordt mede bepaald door de verdeling van de spasticiteit. C (4–6)

Commentaar: Spasticiteit dient niet op zichzelf te worden behandeld, maar met het doel de gevolgen hiervan (zoals pijn of beperkte mobiliteit) te verminderen dan wel te voorkomen. Zie voor de behandeling van spasticiteit ook de Nederlandse richtlijn:

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cerebrale_en_of_spinale_spasticiteit/cerebrale_en_of_spinale_spasticiteit_startpagina.html.

Voor de Nederlandse situatie kan in de behandeling van spasticiteit ook de mogelijkheid van bedrocan worden geplaatst. (Whiting et al. 2015) Graad: C.

Cannabis (bedrocan) valt onder de opiumwet, zie ook:

<http://www.cannabisbureau.nl>.

- e. Mensen met AvF, familieleden en verzorgenden dienen te leren om te letten op het ontstaan van spasticiteit en contracturen en dienen geïnstrueerd te worden over regelmatig uit te voeren oefentherapie en passieve en actieve rekoefeningen. C (4)

Commentaar: De fysiotherapeut is bij uitstek de persoon die dit het cliëntsysteem kan leren, maar de verantwoordelijkheid blijft bij de (para)medici liggen en oefentherapie en rekken dienen ondersteunend te zijn aan de fysiotherapeutische functionele behandeling.

2.5 Restless legs (RLS)

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Aan mensen met AvF dient gericht gevraagd te worden naar verschijnselen van het restless legs syndroom (RLS).	B (7, 8)
b. Bij mensen met verdenking op RLS dient een volledige anamnese te worden afgenomen om verwante aandoeningen zoals periodieke beenbewegingen uit te sluiten.	B (9)
c. Secundaire oorzaken van RLS, met name medicatiegebruik, dienen te worden uitgesloten en het serum ferritine dient te worden bepaald.	B (9)
d. Bij een de initiële behandeling van RLS dient rekening te worden gehouden met de zorgvraag van mensen met AvF, de ernst van symptomen, de relatieve betekenis van het gemelde effect van behandeling en het niveau van disfunctioneren door RLS.	A (10)

Commentaar bij a t/m d: Dit betreft algemene adviezen die niet gebaseerd zijn op onderzoek naar AvF maar die wel op de Nederlandse situatie van toepassing zijn. Zie voor een algemene (niet AvF-specifieke) Engelstalige richtlijn de guidelines van het AAN: <http://www.neurology.org/content/87/24/2585.full> (Gloss et al 2016).

2.6 Mobiliteit

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. De mobiliteit, balans, rompstabiliteit, voetstand en kracht en het evenwicht dienen door een vakkundig fysiotherapeut te worden beoordeeld. Commentaar: In Nederland is dit vaak de revalidatiearts of een vakkundig fysiotherapeut met ervaring in neurologische ziektebeelden die dit bij voorkeur afstemt met (of werkzaam is in) een revalidatieteam.	GPP
b. De invloed van spasticiteit in de benen op de mobiliteit dient tijdens het lopen te worden beoordeeld.	GPP
c. De voet- en enkelstand dienen te worden beoordeeld en zo nodig proactief te worden behandeld door een vakkundig fysiotherapeut. Commentaar: In Nederland is dit vaak de revalidatiearts of een vakkundig fysiotherapeut met ervaring in neurologische ziektebeelden die dit bij voorkeur afstemt met (of werkzaam is in) een revalidatieteam.	D (11, 12)
d. Voor behoud van de mobiliteit en voor vermindering van het valrisico dient een aangepast programma van oefentherapie, aqua-fysio en rekoefeningen te worden opgesteld. Commentaar: De uitgangspunten hierbij zijn de hulpvraag van de patiënt en te verwachten problemen (preventie) en de betekenis voor het functioneren. Bij kinderen kan eventueel gebruikgemaakt worden van interactieve computerspelprogramma's.	D (13, 14)
e. Voor rolstoelafhankelijke mensen met AvF kan revalidatie nog steeds zinvol zijn om hun mobiliteit te verbeteren.	D (14)
f. Behandeling met botulinetoxine en met enkel-voetorthesen kunnen de invloed van spasticiteit en van een afwijkende voetstand op het lopen en het mobiliseren beperken. Commentaar: Bij een afwijkende voetstand of voetvorm kunnen aangepast orthopedisch schoeisel (type A of B) en/of orthesen de voetstand corrigeren dan wel opvangen zodat een stabiele belasting van de voet wordt bereikt. Als deze hierdoor niet bereikt kan worden, dient overwogen te worden of een operatieve standscorrectie functionele winst voor de patiënt kan brengen.	GPP
g. Met een loophulpmiddel kan de ambulante periode worden verlengd. Voor mensen met AvF kan het gebruik van een verzwaarde rollator zinvol zijn.	GPP
h. Een sta- en kanteltafel kunnen worden gebruikt om een goede voet stand te behouden waardoor zelfstandige transfers mogelijk blijven.	GPP
i. Klinische revalidatie kan de ambulante periode verlengen en de mogelijkheid tot (zelfstandige) transfers langer behouden. Commentaar: In de Nederlandse situatie waar revalidatiepoliklinieken breed voorhanden zijn, gebeurt de specialistische revalidatie overwegend poliklinisch.	D (14)

2.7 Dysartrie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Mensen met AvF dienen bij het stellen van de diagnose of bij het ontstaan van klachten volledig logopedisch te worden onderzocht en daarna regelmatig te worden herbeoordeeld. Commentaar: Ons inziens is een standaardindicatie voor logopedische beoordeling vanaf de diagnose te algemeen. Het is in Nederland niet gebruikelijk om mensen met AvF die geen klachten hebben over dysartrie direct naar een logopedist te sturen.	C (15)
b. Instructies voor omgevingsaanpassing (reductie achtergrondgeluid) kunnen behulpzaam zijn voor mensen met een dysartrie. Commentaar: Dit betreft een algemene aanbeveling voor mensen met dysartrie die moeite hebben om zich in lawaaige omgeving verstaanbaar te maken.	C (16)
c. Mensen met AvF en dysartrie kunnen baat hebben bij intensieve, systematische logopedie.	C (16)
d. Traditionele niet-systematische gedragstherapie is mogelijk niet effectief voor het verlichten van de effecten van progressieve dysartrie. Commentaar: De aanbeveling voor “behavioral therapy volgens Lee Silverman” is bewezen voor andere neurodegeneratieve aandoeningen maar niet voor AvF (Ramig ea 2001; Sapir ea 2003). De algemene aanbeveling dat andere niet-systematische gedragstherapieën mogelijk niet effectief zijn, dient daarom naar de mening van de werkgroep gerelativeerd te worden om ook andere logopedische benaderingen mogelijk te maken.	GPP

2.8 Dysfagie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Mensen met AvF dienen bij het stellen van de diagnose of bij het ontstaan van klachten volledig logopedisch te worden onderzocht en daarna regelmatig te worden beoordeeld. Commentaar: Ons inziens is een standaardindicatie voor logopedische beoordeling vanaf de diagnose te algemeen. Een vroege verwijzing voor logopedische beoordeling gericht op verborgen slikproblemen bij indirecte aanwijzingen (zoals hoesten, longontsteking) kan echter wel in een vroege fase zinvol zijn (stil verslikken).	D (17, 18)
b. Instructies voor omgevingsaanpassing (verminderen afleiding en niet praten tijdens eten) en compensatoire houdingen kunnen behulpzaam zijn voor mensen met dysfagie.	D (19–22)
c. Dieetaanpassingen kunnen zinvol zijn voor mensen met slikstoornissen. Commentaar: Dit betreft algemene aanbevelingen voor mensen met dysfagie.	D (21, 23, 24)

- | | | |
|----|---|-----|
| d. | Traditionele niet-systematische gedragstherapie (bijvoorbeeld orale motorthherapie) geeft mogelijk geen verbetering van slikstoornissen.
Commentaar: Het is de Nederlandse beoordelaars niet duidelijk wat met “niet-systematische gedragstherapie” bedoeld wordt; de in onze ervaring nuttige instructies voor slikken, gericht op houding en instructies om geen twee dingen tegelijk te doen zoals eten en praten, lijken ons wel gedragsbeïnvloeding, maar zijn op zichzelf niet per se systematisch. Deze aanbeveling lijkt ons dus niet helemaal correct. De Nederlandse beoordelaars zijn het er wel mee eens dat orale motorthherapie in het algemeen bij slikstoornissen niet zinvol is. Zie ook commentaar bij 27d. | GPP |
|----|---|-----|

2.9 Visus

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie		Graad
a.	Het screenen en testen van de visus bij mensen met AvF kan worden uitgevoerd volgens de geldende (landelijke) standaard. Commentaar: er bestaat een standaard van de Nederlandse oogcentra en er is een Standaard Visusklachten van het Nederlandse Huisartsen Genootschap .	GPP
b.	Voor de behandeling van “square wave jerks” en “oculaire flutter” zijn memantine, acetazolamide, amiopyridine, clonazepam, gabapentine en ondansetron mogelijk van nut. Commentaar: De aanbeveling voor medicamenteuze beïnvloeding van de “square wave jerks” en “oculaire flutter” is gebaseerd op de algemene behandeling van nystagmus en geldt niet specifiek voor AvF. Ons inziens dient vooral de eventuele klacht en niet het verschijnsel te worden behandeld.	D (25)

2.10 Blaasdisfunctie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie		Graad
a.	Vóór het begin van een behandeling van blaasklachten dient een eventuele urineweginfectie te worden uitgesloten en dient het blaasresidu te worden bepaald.	C (26, 27)
b.	Verschijnselen van een overactieve blaas kunnen worden behandeld met muscarinereceptor-antagonisten.	GPP
c.	Als alternatieve behandeling kan worden gekozen voor injecties met botulinetoxine in de blaaswand of voor een suprapubisch katheter.	GPP
d.	Zelf-katheterisatie is geïndiceerd bij een persisterend residuaal volume van >100cc.	GPP

Commentaar a t/m d: Dit betreft algemene adviezen die niet gebaseerd zijn op onderzoek naar AvF maar hier wel op van toepassing zijn.

2.11 Darmklachten

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Om de stoelgang te bevorderen en faecale incontinentie te voorkomen, kunnen aanpassingen in dieet en leefstijl zinvol zijn.	GPP
b. Voor een optimale darmpassage en fecale consistentie is een juist gekozen en gedoseerd laxermiddel van belang. Denk daarbij aan het gebruik van prokinetische medicatie. Commentaar: Een laxermiddel hoeft niet standaard gegeven te worden, alleen op indicatie.	GPP
c. Om faecale incontinentie te voorkomen, dient een eventuele faecale impactie adequaat behandeld te worden.	GPP
Commentaar a t/m c: Dit betreft algemene adviezen die niet gebaseerd zijn op onderzoek naar AvF maar hier wel op van toepassing zijn.	

2.12 Seksualiteit

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Voor mensen met AvF kan de bespreking van hun seksueel functioneren van belang zijn.	GPP
b. Gerapporteerde klachten op het gebied van seksualiteit dienen verder te worden onderzocht.	GPP
c. Erectiele disfunctie kan symptomatisch behandeld worden met een fosfodiesterase-5-remmer. De behandeling daarmee dient bij iemand met cardiale klachten eerst te worden overlegd met een cardioloog.	GPP

2.13 Gehoor

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Mensen met AvF dienen ten tijde van hun diagnose uitgebreid audiologisch te worden onderzocht en daarna jaarlijks, of eerder bij een plotselinge verslechtering van hun gehoor. Commentaar: Ons inziens is een standaardindicatie voor audiologisch beoordeling vanaf de diagnose en daarna jaarlijks te algemeen en dient eerst bij klachten verder onderzoek plaats te vinden in een centrum met specifieke audiologische expertise op het gebied van AvF.	B (28)
b. Luistertactieken kunnen behulpzaam zijn voor mensen met AvF met gehoorproblemen.	B (29)
c. Een audiologisch individueel aangepast FM hoorapparaat kan zinvol zijn voor het dagelijkse verstaan en het communiceren.	B (30)
d. Conventionele gehoorapparaten en cochleaire implantaten helpen niet altijd voor gehoorproblemen bij mensen met AvF.	GPP

2.14 Cognitie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Er dient aandacht te worden geschonken aan de mogelijkheid van cognitieve stoornissen en de invloed daarvan op het zelfstandig functioneren. Commentaar: Dit betreft algemene adviezen die niet gebaseerd zijn op onderzoek naar AvF maar hier wel op van toepassing zijn.	GPP
b. De gevolgen van eventuele cognitieve beperkingen op het intellectueel functioneren kan het best worden beoordeeld in een academische setting. Commentaar: Dit kan ook worden beoordeeld door een deskundig (neuro)psycholoog in een niet-academische setting.	GPP

2.15 Revalidatie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Klinische (intensieve) revalidatie verbetert het functioneren van mensen met AvF. Commentaar: In de Nederlandse situatie, waar revalidatiepoliklinieken breed voorhanden zijn, gebeurt de specialistische revalidatie overwegend poliklinisch. Zie voor de organisatie van de revalidatiezorg in Nederland het hoofdstuk 'Organisatie van zorg'.	C (14)
b. Voorafgaande aan hydrotherapie kan voor mensen met AvF een cardiologische beoordeling van belang zijn.	GPP
c. Revalidatie kan op verschillende manieren thuis of in de omgeving plaatsvinden.	GPP
d. Revalidatie dient te worden gegeven door hulpverleners met voldoende neurologische deskundigheid. Commentaar: Bij voorkeur wordt revalidatie gegeven door een revalidatiearts en -team met kennis van en ervaringen met neuromusculaire ziekten (voor adressen, zie www.spierziekten.nl/zorgwijzer).	GPP
e. Een onderhoudsbehandeling en regelmatige herbeoordeling kunnen zinvol zijn voor mensen met AvF. Commentaar: In Nederland wordt de onderhoudsbehandeling meestal door een eerstelijns paramedicus (met name fysiotherapeut en/of logopedist) uitgevoerd.	GPP

3.1 Het hart bij ataxie van Friedreich

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
3.1.1 Cardiale evaluatie en niet-medicamenteuze therapie	
a. Een ECG en een echo-cor dienen te worden gemaakt ten tijde van de diagnose en daarna een ECG jaarlijks en een echo elke twee jaar, of vaker bij achteruitgang van de ejectiefraction.	GPP
b. Bij mensen met AvF en hartkloppingen dient een holter- of monitorregistratie te worden verricht.	GPP

c. Evaluatie door een cardioloog is aangewezen voor mensen met AvF en cardiale klachten of bij afwijkingen bij cardiologisch onderzoek. Commentaar: In Nederland zijn cardiologen ook betrokken bij de routinematige beoordelingen van een ECG + echo-cor en bij de beoordeling van een holterregistratie zoals genoemd bij a en b.	GPP
d. Voorafgaand aan een grote operatie worden mensen met AvF cardiologisch beoordeeld.	GPP
e. Bij een grote operatie wordt hartbewaking aanbevolen.	GPP
f. Grote operaties dienen bij voorkeur te worden uitgevoerd in een centrum met een cardiologische intensive care.	GPP
g. Bij oefentherapie worden aerobe oefeningen en oefeningen met lichte gewichten aanbevolen.	GPP
h. Oefeningen met zware gewichten worden afgeraden.	GPP

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
3.1.2 Medicamenteuze behandeling ter preventie en/of vertraging van achteruitgang van de linker ventrikel-contractie bij mensen zonder klachten en met een afgenomen ejectiefractie.	
a. De eerste keus medicijn is een ACE-remmer (enalapril, ramipril, lisinopril of trandolapril). Bij het niet verdragen van een ACE-remmer kan een angiotensine-2-receptor-antagonist (candesartan, valsartan) worden gebruikt.	C (31)
b. Met name bij een hartfrequentie >75/min kan worden overwogen om aan een ACE-remmer of een AT-2-antagonist een bètablokker toe te voegen zoals carvedilol, bisoprolol of langwerkend metoprolol.	GPP

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
3.1.3 Medicamenteuze behandeling van symptomatisch hartfalen met een afgenomen LV-ejectiefractie.	
a. Bij vochtretentie wordt een diureticum aanbevolen.	C (31)
b. De eerste keus medicijn is een ACE-remmer (enalapril, ramipril, lisinopril of trandolapril). Bij het niet verdragen van een ACE-remmer kan een angiotensine-2-receptor-antagonist (candesartan, valsartan) worden gebruikt.	C (31)
c. Een bètablokker (carvedilol, bisoprolol of metoprolol retard) dient aan een ACE-remmer of een AT-2-receptor-antagonist te worden toegevoegd. De rol van deze toevoeging is bij kinderen minder duidelijk.	C (31)
d. Aan mensen met verschijnselen passend bij stadium 3 of 4 van de New York Heart Association (NYHA) dient spironolacton of eplerenon te worden voorschreven.	C (31)
e. Calciumkanaalblockers met een negatief inotroop effect zoals verapamil en diltiazem dienen te worden vermeden.	C (31)

f. In het geval van atriumfibrilleren dient digoxine te worden voorgeschreven ter beheersing van de ventriculaire respons.	C (31)
--	--------

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
--	-------

3.1.4 Instrumentale behandeling voor mensen met AvF met symptomatisch hartfalen en afgenomen ejectiefractie	
a. Bij mensen met een linker ventrikel-ejectiefractie (LVEF) van $\leq 35\%$ of een NYHA-classificatie 2-3 ondanks optimale medicatie en met een levensverwachting van ten minste één jaar dient ICD-implantatie overwogen te worden.	C (32)
b. Voor diegenen met een linker ventrikel-ejectiefractie van $\leq 35\%$, een sinusritme, een QRS-duur van meer dan 0,12 sec en met NYHA stadium 3-4-klachten ondanks optimale medicatie, dient een cardiale resynchronisatiebehandeling te worden overwogen.	C (31)
Commentaar: Cardioversie overwegen bij atriumfibrilleren.	

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
--	-------

3.1.5 Anti-aritmica voor de preventie van terugkerende atriale aritmieën.	
a. Ter preventie van terugkerende atriale aritmieën kan gedacht worden aan een bètablokker (metoprolol, bisoprolol of carvedilol), sotalol, dofetilide of amiodarone.	C (33)
b. In verband met hun negatieve inotropisch of pro-aritmisch effect dienen onder andere quinidine, flecaïnide, propafenazon en disopramide te worden vermeden.	C (33)

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
--	-------

3.1.6 Anti-coagulantia voor atriale aritmieën bij volwassenen	
a. Antistolling dient niet te worden gestart bij een normale linker ventrikel-functie en het ontbreken van andere trombo-embolische risicofactoren.	C (33)
b. Antistolling met warfarine of een van de nieuwe anti-coagulantia (dabigatran, rivaroxaban of apixaban) dient te worden overwogen bij paroxysmaal of permanent AF en de aanwezigheid van één CHADS ₂ -risicofactor en is in het algemeen geïndiceerd bij aanwezigheid van meer dan één CHADS ₂ -risicofactor	C (33)

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
--	-------

3.1.7 Anti-aritmica voor de preventie van terugkerende ventriculaire aritmieën	
a. Hiervoor is een bètablokker geïndiceerd (metoprolol, bisoprolol of carvedilol). Sotalol en amiodarone zijn tweede keuze-medicijnen indien tijdens bètablokkade opnieuw aritmie optreedt.	C (32)

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
3.1.8 Harttransplantatie	
a. Overweeg de mogelijkheid van harttransplantatie voor mensen met AvF en ernstig hartfalen dat onvoldoende reageert op maximale behandeling met medicatie. Commentaar: Naar de mening van de werkgroep betreft dit primair een theoretische aanbeveling. In de praktijk zal bij mensen met AvF zelden of nooit tot een harttransplantatie worden besloten.	GPP

3.2 Slaap

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Artsen, hulpverleners en mensen met AvF dienen op de hoogte te zijn van het vaker voorkomen van het obstructief slaap-apneusyndroom (OSAS) in het beloop van de aandoening.	34)
b. Voor een jaarlijkse beoordeling van mogelijk slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen kunnen de Epworth Sleepiness Scale (ESS) en gerichte anamnese worden gebruikt.	34)
c. Voor mensen met AvF dient er een lage drempel te zijn voor verwijzing naar een arts of een centrum gespecialiseerd in slaapstoornissen en voor een polysomnografie (PSG).	34)
d. Bij OSAS komt een behandeling met Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) via neuskap in aanmerking.	35)

3.3 Pijnbehandeling en anesthesie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Bij mensen met AvF dient perioperatief aandacht te zijn voor een adequate pijnbehandeling. Commentaar: Patiënten met AvF moeten zorgvuldig preoperatief gescreend worden (cardiopulmonale betrokkenheid, bulbaire betrokkenheid, lever-/nierinsufficiëntie, moeilijke luchtweg). Postoperatieve opname op special care of intensive care is soms geïndiceerd.	GPP
b. Er dient goed aandacht te worden geschonken aan het gebruik van niet-depolariserende spierrelaxantia en met name aan de beoordeling van de neuromusculaire blokkade gedurende de gehele anesthesie. Commentaar: Het gebruik van gehalogeneerde inhalatie-anesthetica of succinylcholine dient bij voorkeur vermeden te worden.	C (36, 37)
c. Men dient bedacht te zijn op de risico's van een hyperkaliëmie.	GPP
d. Bij mensen met AvF dienen gedurende anesthesie de vochtbalans en het cardiovasculaire functioneren zorgvuldig bewaakt te worden. Commentaar: Metabole stress (door hypothermie, dehydratie, hyperglykemie) moet worden voorkomen.	GPP

4 Scoliose

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Mensen met AvF en een scoliose met een (Cobbse) hoek tussen 20° en 40° moeten worden vervolgd voor een mogelijke progressie van de hoek. In de leeftijd van 10-15 jaar (meisjes) en 12-17 jaar (jongens) dient er aandacht te bestaan voor het ontstaan en snelle toename van de scoliose. Commentaar: Bij volwassenen kan worden volstaan met röntgencontrole bij klachten dan wel bij klinische achteruitgang. Zie ook het commentaar bij 2.1 d: Geadviseerd wordt om in een vroege fase te starten met onderzoek naar het ontstaan van scoliose en zodra deze zich begint te ontwikkelen, de patiënt door te sturen naar een centrum voor wervelkolomchirurgie (met name de academische en grotere ziekenhuizen).	GPP
b. Hoewel een brace de progressie van een scoliosehoek mogelijk niet afremt of stopt, kan deze bij een jong kind mogelijk wel uitstel geven van een operatieve correctie. Commentaar: Het voorschrijven van een brace is in Nederland in deze situaties niet gebruikelijk. Bij kinderen wordt de Nederlandse behandelrichtlijn Scoliose bij neuromusculaire aandoeningen (VSCA, 2007) gevolgd, met de aantekening dat de scoliose bij AvF meer 'neurologisch' dan 'musculair' is (er is geen collapsing spine zoals bij DMD) en meestal het patroon van een idiopathische scoliose volgt.	D (38)
c. Een scoliose van > 40° vormt een operatie-indicatie. Commentaar. De operatie-indicatie is afhankelijk van de leeftijd. Jonge patiënten met early onset-scoliose tot 40° kunnen conservatief worden behandeld en vervolgd. Bij een scoliose van 40-60 graden is de indicatie tot opereren afhankelijk van de leeftijd en de te verwachten groei. Boven de 60 graden is er altijd operatie-indicatie. Daarbij is maar zelden fixatie naar het bekken nodig.	D (39, 40)
d. Bij ambulante mensen met AvF dient uitstel van de operatieve behandeling te worden overwogen. Commentaar: Omdat de scoliose bij AvF zich als een idiopathische scoliose gedraagt en er eigenlijk nooit een indicatie is om het bekken te fixeren, is een operatie ook goed mogelijk bij nog ambulante mensen met AvF.	D (38)
e. Alle mensen met AvF met een operatie-indicatie dienen zorgvuldig preoperatief onderzocht te worden, met bijzondere aandacht voor de cardiale en pulmonale conditie. Commentaar: Preoperatief dient er ook aandacht te zijn voor diabetes. Tijdens een operatie is intraoperatieve neuromonitoring (IONM) met SSEP minder goed mogelijk dan MEP (achterstrengdegeneratie).	GPP

De vertaling van deze aanbeveling is geredigeerd door de orthopedisch deskundige.

5 Diabetes mellitus

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Bepaling van het HbA1C is waarschijnlijk geen goed screenend / diagnostisch onderzoek bij AvF omdat het niet geschikt is voor jongeren en voor mensen met een acute presentatie van diabetes mellitus.	GPP
b. Het bloedsuikergehalte dient ten minste jaarlijks te worden bepaald. Commentaar: Ten overvloede: iedereen met AvF dient men na het stellen van de diagnose te controleren op diabetes mellitus.	GPP
c. Voor een vroegtijdige diagnose diabetes mellitus heeft een orale glucosetolerantietest een hogere sensitiviteit dan een nuchtere bloedsuiker- of HbA1C-bepaling.	GPP
d. Bij de diagnose diabetes mellitus dient spoedig met de behandeling te worden gestart.	GPP
e. Alle mensen met diabetes mellitus dienen verandering in leefstijl (dieet en lichamelijke activiteit) na te streven.	GPP
f. Indien de glucosespiegel onvoldoende kan worden geregeld met alleen een dieet en lichamelijke activiteit, dient er een behandeling met insuline gestart te worden.	GPP

6 Genetica

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Bij elk individu met een klinische verdenking op AvF dient genetisch onderzoek plaats te vinden.	GPP
b. Een individu met genetisch vastgesteld AvF komt in aanmerking voor verwijzing naar de afdeling klinische genetica (klinisch geneticus en/of genetisch consulent) voor erfelijkheidsvoorlichting.	GPP
c. Omdat er geen bewijs is voor routinematig inzetten of afwijzen van presymptomatisch genetisch onderzoek naar AvF dienen verzoeken hiertoe van geval tot geval beoordeeld te worden.	GPP
d. De richtlijncommissie heeft geen consensus kunnen bereiken op het punt van presymptomatisch onderzoek bij minderjarigen. Commentaar: Bij een verzoek tot presymptomatisch onderzoek bij een minderjarige dient de minderjarige en de familie te worden verwezen naar een team met expertise op het gebied van presymptomatisch genetisch onderzoek. Bij een eerste consult en voorafgaande aan een presymptomatisch genetisch onderzoek dienen de voor- en nadelen hiervan met de minderjarige en ouders te	GPP
e. Voor een presymptomatisch genetisch onderzoek bij een minderjarige komt een multidisciplinaire aanpak in aanmerking met eventuele inschakeling van een kinderpsycholoog of -psychiater en zo nodig ook van een medisch ethicus. Commentaar: In de Nederlandse situatie zal bij een gewenst presymptomatisch onderzoek bij minderjarigen veelal kunnen worden volstaan met de gebruikelijke multidisciplinaire aanpak (klinisch geneticus en psycholoog / maatschappelijk werkende).	GPP

f. Alle mensen met een presymptomatische diagnose AvF en hun families worden geacht baat te hebben bij post-testcounseling en psychosociale ondersteuning. Zij dienen tevens te worden doorverwezen voor neurologische en cardiologische evaluatie.	GPP
g. Minderjarigen met voldoende volwassenheid dienen te worden betrokken bij de besluitvorming rondom hun presymptomatisch genetisch onderzoek.	GPP
h. Er zijn geen aanwijzingen dat het zinvol is om bij mensen met een presymptomatische diagnose AvF te starten met antioxidanten zoals idebenone.	GPP
i. Onderzoek naar dragerschap dient allereerst uitgevoerd te worden bij het meest naaste familielid. Commentaar: De aanbeveling voor screening naar dragerschap wordt als volgt aangescherpt: Als dragerschap van een van de partners binnen een relatie bekend is, dient bij een kinderwens de andere partner hierover geïnformeerd te worden. Deze kan zich dan via een verwijzing door de huisarts voor erfelijkheidsvoorlichting en DNA-onderzoek tot een afdeling klinische genetica wenden. Deze informatie geldt ook voor eventuele broers en zusters, neven en nichten van een persoon met ataxie van Friedreich.	GPP

7 AvF als gevolg van compound heterozygositeit voor FXN intron 1 GAA-expansie en een puntmutatie/insertie/deletie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	G
a. Iemand met AvF ten gevolge van één GAA-expansie en één puntmutatie/deletie en met vergelijkbare verschijnselen als van mensen met AvF als gevolg van een homozyote GAA-expansie, dient volgens deze richtlijn te worden behandeld en begeleid.	GPP
b. Bij het spastisch-atactisch fenotype van AvF staat de behandeling van spasticiteit op de voorgrond. Daarvoor dient de richtlijn voor de behandeling van spasticiteit te worden gevolgd. Commentaar: Er is nog geen Nederlandse richtlijn voor spasticiteit, maar een dergelijke multidisciplinaire richtlijn wordt momenteel ontwikkeld.	GPP
c. In geen geval kan men veronderstellen dat andere typische AvF-kenmerken zoals cardiomyopathie en diabetes mellitus zich hierbij niet zullen voordoen. Daarom dient ook hierop gecontroleerd te worden.	GPP

8 Zwangerschap

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Bij kinderwens van een paar waarvan één van de partners AvF heeft, dient gewezen te worden op de mogelijkheid van dragerschaponderzoek van de andere partner. Als dit dragerschaponderzoek wordt verlangd, verdient het sterk de voorkeur om de genetische counseling en het uitvoeren van de DNA-test (bloedafname) te doen vóór de conceptie, om zo het paar zo goed mogelijk te kunnen informeren over de kans op het krijgen van een kind met AvF en de eventuele opties voor het krijgen van een niet-aangedaan kind.	GPP
b. Aan vrouwen met AvF wordt aangeraden zo vroeg mogelijk in het verloop van hun ziekte kind(eren) te krijgen. Commentaar: Vrouwen met AvF die een kinderwens hebben, wordt aangeraden zo vroeg mogelijk in het verloop van hun ziekte kind(eren) te krijgen.	GPP
c. Bij zwangeren met AvF dient een glucosetolerantietest te worden uitgevoerd tussen de 24 ^e en 28 ^e week van de zwangerschap, of eerder bij een door de huisarts verondersteld hoog risico op diabetes.	D (41)
d. Vrouwen met AvF dienen gedurende een zwangerschap nauwlettend door een cardioloog te worden gecontroleerd.	GPP
c. Zwangeren met AvF en een diepveneuze trombose dienen behandeld te worden met heparine in plaats van warfarine.	D (42)
d. Voor de meeste zwangere vrouwen met AvF bestaat de mogelijkheid van een vaginale bevalling.	D (43)
e. Tijdens de bevalling dient het kind nauwkeurig te worden bewaakt.	D (44)
f. Bij zwangeren met AvF en een indicatie voor een keizersnede kan doorgaans veilig epidurale of spinale anesthesie worden toegepast.	D (45, 46)
Commentaar bij c t/m h: Gezien bovengenoemde aspecten wordt aanbevolen om een zwangere met AvF te laten begeleiden door een gynaecoloog met expertise in neuromusculaire aandoeningen of deze althans te consulteren.	

9.1 Kwaliteit van leven

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Het hanteren van deze richtlijn voor de behandeling en begeleiding van AvF kan de kwaliteit van leven verbeteren.	GPP
Commentaar: Patiënten geven aan dat het belangrijk is hierbij ook aandacht te hebben voor de werkmogelijkheden van mensen met AvF, waarbij rekening wordt gehouden met de progressie van de ziekte (kijk drie à vijf jaar vooruit en wijs de patiënt ook tijdig de mogelijkheden voor een arbeidsongeschiktheidsuitkering).	

9.2 Geestelijke gezondheid

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Mensen met AvF dienen regelmatig beoordeeld te worden vanwege het risico op het ontstaan van depressie en/of andere psychische verschijnselen.	GPP
b. Mensen met AvF kunnen baat hebben bij regelmatige begeleiding ter ondersteuning van hun coping in de verschillende fasen van de aandoening ter voorkoming van een eventueel hieraan gerelateerde depressie.	GPP
c. Een vastgestelde depressie bij mensen met AvF dient op de gebruikelijke wijze behandeld te worden met onder andere begeleiding en farmacotherapie.	GPP
d. De mogelijkheid van suïcide dient bij mensen met AvF actief onderzocht en begeleid te worden. Indien dit risico aanwezig is, dient hiervoor begeleiding gegeven te worden.	GPP

9.3 Rolstoel en aangepaste stoel

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Bij het verstrekken van een (elektrische) rolstoel of scootmobiel dient gelet te worden op het gebruik hiervan thuis, op school en op het werk.	GPP
b. Het voorschrijven van een (elektrische) rolstoel of scootmobiel dient te worden gedaan door een revalidatiearts met goede kennis van AvF. Commentaar: In Nederland is dit deels bij de gemeenten en deels bij de zorgverzekering gepositioneerd. Bij AvF is het wenselijk dat een revalidatieteam met neurologische kennis een advies uitbrengt.	GPP
c. Bij de aanvraag en evaluatie van een rolstoel of aangepaste stoel kan een gestandaardiseerd formulier van nut zijn.	GPP
d. Bij het aanmeten van een rolstoel dient het functioneren van het individu met AvF niet onderschikt te zijn aan een anatomisch betere zithouding.	GPP
e. Voor een veilig gebruik van de rolstoel of scootmobiel binnen- of buitenshuis dient een adequate training te worden gegeven.	GPP
f. De zithouding en de rolstoel dienen bij volwassen jaarlijks en bij kinderen tweemaal per jaar te worden gecontroleerd.	GPP

9.4 Onafhankelijkheid

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Belemmering voor zelfstandig functioneren dient bij mensen met AvF zorgvuldig te worden beoordeeld en vervolgd.	GPP
b. Mensen met AvF kunnen minder afhankelijk worden door compensatoire interventies. Commentaar: Dit zal in Nederland vaak door het revalidatieteam geadviseerd dan wel begeleid worden.	GPP

9.5 “Advanced care” en “End of life care”

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Professionals dienen bij mensen met AvF aandacht te hebben voor de planning van en de afspraken over de begeleiding in een later stadium van de aandoening. Commentaar: Het wordt aanbevolen om mensen met AvF ruim van tevoren te wijzen op de mogelijkheid om een wilsbeschikking rond het levenseinde te laten opstellen.	GPP
b. Deze persoonlijke begeleidings-/behandelingsafspraken van mensen met AvF dienen regelmatig gezamenlijk te worden geëvalueerd en zo nodig te worden aangepast.	GPP

9.6 Palliatieve zorg

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Vanaf de diagnose tot aan het overlijden dient er een nauwe samenwerking te zijn tussen de neuroloog, revalidatiearts en palliatieve behandelaars, met aandacht voor een goede communicatie en informatie aan mensen met AvF en de familie en met afgesproken contact- en overlegmomenten.	GPP
b. Voor mensen met AvF en een beperkte levensverwachting (<12 maanden), ernstig lijden of een wens tot levenseindeplanning, wordt verwijzing naar een palliatief team aanbevolen. Commentaar: In Nederland zal de huisarts vaak een belangrijke rol spelen in de beschreven situatie.	GPP
c. Voor mensen met AvF in de terminale fase is continue palliatieve begeleiding van belang, met aandacht voor een goede symptoom- en pijnbehandeling, psychologische en geestelijke ondersteuning en voor eventuele betrokkenheid van specialisten.	GPP

9.7 Potentiële medicatie / middelen voor de behandeling van AvF

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Bij het ontbreken van een bewezen behandeling voor AvF wordt voor mensen met deze aandoening geen routinematige medicatie aanbevolen. Commentaar: Zie ook het commentaar bij aanbeveling 2.2.e.	GPP
b. Idebenone, het medicijn waarmee bij AvF de meeste onderzoeken zijn verricht, geeft volgens de thans beschikbare wetenschappelijke resultaten geen duidelijke langetermijnverbetering van de neurologische of cardiologische verschijnselen.	GPP

10 Extra aanbevelingen gebaseerd op de Nederlandse situatie

Internationale aanbevelingen met commentaar voor de Nederlandse situatie	Graad
a. Diagnostiek, behandeling en begeleiding van mensen met AvF wordt bij voorkeur gedaan door zorgverleners die beschikken over specifieke kennis van en ervaring met AvF.	GPP

-
- | | |
|---|-----|
| b. Geadviseerd wordt om ten minste één keer een consult bij een Nederlands AvF-expertisecentrum aan te vragen om in overleg vast te stellen wat men voor desbetreffende persoon met AvF kan betekenen. Ook worden de expertisecentra ingeschakeld bij complexe medische problematiek of problematiek op meerdere vlakken. Een jaarlijkse controle in een expertisecentrum lijkt vooral voor kinderen van belang (zie Appendix C voor adressen). | GPP |
| c. De coördinatie van de zorg voor mensen met ataxie van Friedreich is bij voorkeur de verantwoordelijkheid van een in neuromusculaire ziekten gespecialiseerde revalidatiearts met zijn team (zie appendix C voor adressen). | GPP |
-

Commentaar: De onderbouwing van deze aanbevelingen wordt gegeven in het hoofdstuk 'Organisatie van zorg'.

Appendix A – Grading of evidence for clinical management guidelines

Level of evidence

Bewijsklasse

- I Bewijs afkomstig van een systematische review van alle relevante randomised controlled trials (RCT's).
- II Bewijs afkomstig van ten minste één goed ontworpen RCT.
- III-1 Bewijs afkomstig van goed ontworpen pseudo-RCT ('alternative allocation' of andere gebruikte methode).
- III-2 Bewijs afkomstig van vergelijkende studies met een controlegroep en geen gerandomiseerde toewijzing aan een behandelmogelijkheid (cohortstudies), case-controlestudies, of 'interrupted time series' met controlegroep.
- III-3 Bewijs afkomstig van vergelijkende studies met een historische controlegroep, twee of meer single-armstudies, of 'interrupted time series' met een parallelle controlegroep.
- IV Bewijs afkomstig van case-series.

Grading of recommendations

- A. Body of evidence can be trusted to guide practice: includes one or more level I studies or several level II with low risk of bias directly applied to the target population and demonstrating overall consistency of results.
- B. Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations: includes one or two studies rated as II or several level III studies with low risk of bias, directly applicable to target population, and demonstrating overall consistency of results.
- C. Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application: includes studies rated as III-3 with low risk of bias or level I or II with moderate risk of bias, some inconsistency applicable to target population with caveats. Population studied is different from target population however clinically sensible to apply this evidence to target population.
- D. Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution: includes level IV or level I to IV studies with high risk of bias, inconsistent evidence and not applicable to target population.
- GPP Good practice point: Recommended best practice based on clinical experience and expert opinion.

Appendix B - De betrokken zorgverleners en organisaties

Betrokkenen bij de vertaling van de internationale richtlijn naar de Nederlandse situatie

Het omzetten van de internationale richtlijn naar de Nederlandse situatie kwam tot stand op initiatief van de werkgroep ataxie van Friedreich van Spierziekten Nederland in samenwerking met:

- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Samenstelling richtlijnwerkgroep:

- drs. E.R.P. Brunt, neuroloog, n.p., voorheen verbonden aan het UM C Groningen
- J. Bunnig, patiëntenvertegenwoordiger en kaderlid onderzoek en internationale contacten, Spierziekten Nederland
- dr. A.M.C. Horemans, hoofd afdeling Kwaliteit van zorg, Spierziekten Nederland
- drs. R.D.J. Margry, revalidatiearts, Revalidatiecentrum Heliomare, Wijk aan Zee
- drs. W.S.C. Nas, patiëntenvertegenwoordiger en voorzitter werkgroep ataxie van Friedreich, Spierziekten Nederland
- drs. J.J. de Vries, neuroloog, U M C Groningen.

Adviseurs (in alfabetische volgorde):

- prof. dr. P.A.F.M. Doevendans, cardioloog, UMC Utrecht
- dr. P.G. Erdmann, fysiotherapeut, Centrum voor Spierziekten, Loosdrecht
- drs. H. Honing, revalidatiearts, Westfries Gasthuis, Hoorn
- dr. A.C.M. Persoon, internist, UMC Groningen
- dr. J.W. Pott, oogarts, UMC Groningen
- prof. dr. B.J. van Royen, orthopedisch chirurg, VUMC Amsterdam
- N. Stellema, anesthesioloog, UMC Groningen
- drs. C.C. Verschuuren, klinisch geneticus, UMC Groningen
- dr. B.P.C. van den Warrenburg, neuroloog, Radboudumc Nijmegen.

Betrokkenen bij de internationale richtlijn

Het centrale comité:

- Louise A Corben, coördinator/chairman
- David Lynch
- Massimo Pandolfo
- Jörg B Schulz
- Martin B Delatycki.

Betrokkenen van de diverse werkgroepen

Aan de Internationale richtlijn hebben 39 auteurs bijgedragen, te weten veertien neurologen/kinderneurologen, een revalidatiearts, een arts voor palliatieve geneeskunst, twee vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, twee fysiotherapeuten, een laboratoriumarts-endocrinoloog, een internist-gastro-enteroloog, twee klinisch (neuro)genetici, een orthopedisch chirurg, een internist-longarts, twee kinder/jeugdartsen, een huisarts (Cochrane-netwerk), twee logopedisten, drie audiologen, een cardioloog, twee gespecialiseerde verpleegkundigen en een psycholoog.

Appendix C – Verwijsadressen

Expertisecentrum ataxie van Friedreich

In Nederland zijn twee expertisecentra gespecialiseerd in de **diagnostiek en medische behandeling** van mensen met ataxieën zoals ataxie van Friedreich:

Universitair Medisch centrum Groningen

Expertisecentrum Bewegingsstoornissen

Afdeling Neurologie (volwassenen)

Hanzeplein 1 10

9713 GZ Groningen

Telefoon 050 361 24 00

<https://www.umcg.nl/NL/Zorg/Volwassenen/Expertisecentra-zeldzame-aandoeningen/Paginas/Ataxie.aspx> en <http://movementdisordersgroningen.com/nl>

UMCG, Beatrix kinderziekenhuis

Expertisecentrum Bewegingsstoornissen

Afdeling (kinder)neurologie

Hanzeplein 1

9713 GZ Groningen

Telefoon 050 361 24 00

<https://www.umcg.nl/nl/zorg/kinderen/naarhetziekenhuis/beatrix kinderziekenhuis>

Radboudumc

Polikliniek ataxie

Afdeling Neurologie (volwassenen)

Geert Grooteplein-zuid 10

6535 GA Nijmegen 20

Telefoon 024 361 66 00

<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Ziektebeelden/Pages/Ataxie.aspx>

Radboudumc, Amalia kinderziekenhuis

Afdeling Kinderneurologie

Geert Grooteplein-zuid 10

6535 GA Nijmegen 20

Telefoon 024 361 44 15

<https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/poliklinieken/kinderneurologie>

Revalidatie

Diverse revalidatie-instellingen beschikken over spierziekterevalidatieteams met veel kennis van en ervaring met de behandeling en begeleiding van neuromusculaire aandoeningen zoals ataxie van Friedreich. Deze revalidatieteams beschikken over een multidisciplinair revalidatieteam (met onder andere een fysio- en ergotherapeut, logopedist, diëtist en psychosociaal medewerker) dat aangestuurd wordt door een in neuromusculaire ziekten gespecialiseerde revalidatiearts. Actuele adresgegevens zijn beschikbaar via de Zorgwijzer van Spierziekten Nederland (www.spierziekten.nl/zorgwijzer).

Patiëntenorganisatie

Bij Spierziekten Nederland is veel kennis over ataxie van Friedreich beschikbaar. Spierziekten Nederland biedt informatie (zowel voor patiënten als voor hulpverleners) en lotgenotencontact. Ook kan Spierziekten Nederland advies geven over het zorgtraject en kent ze de in deze ziekte(n) gespecialiseerde (para)medici in Nederland.

Spierziekten Nederland

Telefoon 035 548 04 80

mail@spierziekten.nl

www.spierziekten.nl

Appendix 4 - Literatuur

Dit document is gebaseerd op de internationale richtlijn voor ataxie van Friedreich:

- Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich ataxia; M. Delatycki, L. Corben, M. Pandolfo, D. Lynch, J. Shultz; november 2015. Volledige tekst beschikbaar via de FARA-website (<http://www.curefa.org/clinical-care-guidelines>)
- Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich ataxia, review; L. A. Corben, D. Lynch, M. Pandolfo, J. B. Schulz and M. B. Delatycki; Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9:184 (<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0184-7> of <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4280001>).

Literatuur in de eerste hoofdstukken

Ter algemene informatie: de Internationale richtlijn bevat ruim 600 literatuurverwijzingen. Deze zijn hier niet integraal overgenomen. Voor de volledige literatuurlijst verwijzen we naar de oorspronkelijke tekst. De 46 verwijzingen die de aanbevelingen onderbouwen worden wel volledig vermeld (zie literatuur in de aanbevelingen op de volgende pagina).

1. Revalidatiegeneeskundige richtlijn ataxie van Friedreich, 2007, Vereniging Spierziekten Nederland.
2. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci 1976; 3:4-86.
3. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain 1981; 104(3):589-620.
4. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA-triplet repeat expansion. Science 1996; 271:1423-1427.
5. Christodoulou K, Deymeer F, Serdaroglu P, Ozdemir C, Poda M, Georgiou DM et al. Mapping of the second Friedreich's ataxia (FRDA2) locus to chromosome 9p23-p11: evidence for further locus heterogeneity. Neurogenetics 2001; 3(3):127-132.
6. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. Nature 1988; 334(6179):248-250.
7. Durr A, Cossee M, Agio Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. New Engl J Med 1996; 335(16):1169-1175.
8. Filla A, De Michele G, Calvacanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. Am J Hum Genet 1996; 59:554-560.
9. Montermini L, Richter A, Morgan K, Justice CM, Julien D, Castellotti B et al. Phenotypic variability in Friedreich's ataxia- role of the associated GAA-triplet repeat expansion. Ann Neurol 1997; 41:675-682.
10. Koutnikova H, Campuzano V, Foury F, Dolle P, Cazzalini O, Koenig M. Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin. Nat Genet 1997; 16(4):345-351.
11. Bidichandani SI, Ashizawa T, Patel PI. Atypical Friedreich ataxia caused by compound heterozygosity for a novel missense mutation and the GAA-triplet-repeat expansion [letter]. Am J Hum Genet 1997; 60(5):1251-1256.
12. Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L et al. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. Science 1997; 276(5319):1709-1712.
13. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, Cova L, Hindelang C, Jiralerspong S et al. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. Hum Mol Genet 1997; 6(11):1771-1780.
14. Wilson RB, Roof DM. Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the frataxin homologue. Nat Genet 1997; 16(4):352-357.
15. Rotig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D et al. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. Nat Genet 1997; 17(2):215-217.

16. Sanchez-Casis G, Cote M, Barbeau A. Pathology of the heart in Friedreich's ataxia: review of the literature and report of one case. *Can J Neurol Sci* 1976; 3(4):349-354.
17. Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(14):7452- 7457.
18. Puccio H, Koenig M. Friedreich ataxia: a paradigm for mitochondrial diseases. *Curr Opin Genet Dev.* 2002 Jun;12(3):272-7.
19. Sapir S, Spielman J, Ramig LO, Hinds SL, Countryman S, Fox C, et al. Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on ataxic dysarthria: a case study. *American Journal of Speech-Language Pathology.* 2003;12(4):387-99.

Literatuur in de aanbevelingen

Literatuur waarnaar wordt verwezen in de aanbevelingen van de internationale richtlijn

1. Hillier S, Grimmer-Somers K, Merlin T, Middleton P, Salisbury J, Tooher R, et al. FORM: An Australian method for formulating and grading recommendations in evidence-based clinical guidelines. *BMC Medical Research Methodology.* 2011;11(23).
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanp M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology.* 2010;17(9):1113-88.
3. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2012;52(1):6-17.
4. Olver J, Esquenazi A, Fung VS, Singer BJ, Ward AB. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *European Journal of Neurology.* 2010(S2):57- 73.
5. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(9).
6. Delatycki MB, Holian A, Corben L, Rawicki HB, Blackburn C, Hoare B, et al. Surgery for Equinovarus Deformity in Friedreich's Ataxia Improves Mobility and Independence. *Clinical Orthopaedics & Related Research.* 2005;430:138-41.
7. Synofzik M, Godau J, Lindig T, Sch L, Berg D. Restless legs and substantia nigra hypoechogenicity are common features in Friedreich's ataxia. *Cerebellum.* 2011;10(1):9-13.
8. Frauscher B, Hering S, Hl B, Gschliesser V, Ulmer H, Poewe W, et al. Restless legs syndrome in Friedreich ataxia: a polysomnographic study. *Movement Disorders.* 2011;26(2):302-6.
9. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Earley CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Medicine.* 2009;10(9):976-81.
10. Garcia-Borreguero D1, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Hl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Medicine.* 2013;14(7):675-84.
11. Blattner K. Friedreich's Ataxia: A suggested physical therapy regimen. *Clinical Management.* 1988;8(4):14-5.
12. Schulz JB, Boesch S, B • k, D • r A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nature Review Neurology.* 2009;5(4):222-34.
13. Carr JH, Shepherd RB. *Neurological Rehabilitation optimising motor performance.* Oxford: Butterworth-Heinman; 1998.
14. Milne SC, Campagna EJ, Corben LA, Delatycki MB, Teo K, Churchyard AJ, et al. Retrospective Study of the Effects of Inpatient Rehabilitation on Improving and Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2012;93:1860-1863.
15. Folker J, Murdoch B, Cahill L, Delatycki M, Corben L, A. V. Dysarthria in Friedreich's Ataxia: a perceptual analysis. *Folia Phoniatrica et Logopedica.* 2010;62:97- 103.
16. Yorkston KM, Beukelman DR. Ataxic dysarthria: treatment sequences based on intelligibility and

- prosodic considerations. *The Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1981;46(4):398-404.
17. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11(2):93-8.
18. Scott A, Perry A, Bench J. A study of interrater reliability when using videofluoroscopy as an assessment of swallowing. *Dysphagia*. 1998;13(4):223-7.
19. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2006;5(1):31-7.
20. Welch MV, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Changes in pharyngeal dimensions effected by chin tuck. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1993;74(2):178-81.
21. Logemann JA, Gensler G, Robbins J, Lindblad AS, Brandt D, Hind JA, et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2008;51(1):173- 83.
22. Rasley A, Logemann JA, Kahrilas PJ, Rademaker AW, Pauloski BR, Dodds WJ. Prevention of barium aspiration during videofluoroscopic swallowing studies: value of change in posture. *AJR*. 1993;160(5):1005-9.
23. Germain I, Dufresne T, Gray-Donald K. A novel dysphagia diet improves the nutrient intake of institutionalized elders. *The Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(10):1614-23.
24. Clav • P, de Kraa M, Arreola V, Girvent M, Farr • R, Palomera E, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(9):1385-94.
25. Thurtell MJ, Leigh RJ. Treatment of nystagmus. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012;14(1):60-72.
26. Coyne KS, Kaplan SA, Chapple C, R, Sexton CC, Kopp ZS, Bush EN, et al. Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: EpiLUTS. *BJU International*. 2009;103(Supplement 3):24-32.
27. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009;80(5):470-7.
28. Rance G, Corben L, Barker E, Carew P, Chisari D, Rogers M, et al. Auditory perception in individuals with Friedreich's ataxia. *Audiology & Neurotology*. 2010;15:229-40.
29. Tye-Murray N. *Foundations of aural rehabilitation: children, adults, and their family members*. 3rd ed. New York: Delmar; 2009.
30. Rance G, Corben LA, Du Bourg E, King A, Delatycki MB. Successful treatment of auditory perceptual disorder in individuals with Friedreich ataxia. *Neuroscience*. 2010;171(2):552-5.
31. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):391-479.
32. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-
33. Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117(21):350-408.
34. Fuster V, Ryd LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):269-367.
35. Corben LA, Ho M, Copland J, Tai G, Delatycki MB. Increased prevalence of sleep disordered breathing in Friedreich ataxia. *Neurology*. 2013;81:40-45. 35. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;19(3).

36. Mouloudi H, Katsanoulas C, Frantzeskos G. Requirements for muscle relaxation in Friedreich's ataxia. *Anaesthesia*. 1998;53(2):177-80.
37. Bell CF, Kelly JM, Jones RS. Anaesthesia for Friedreich's ataxia. Case report and review of the literature. *Anaesthesia*. 1986;41(3):296-301.
38. Tsirikos AI, Smith G. Scoliosis in Friedreich's ataxia. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2012;94(B):684-9.
39. Allard P, Dansereau J, Thiry PS, Geoffroy G, Raso JV, Duhaime M. Scoliosis in Friedreich's ataxia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1982;9(2):105-11.
40. Cady RB, Bobechko WP. Incidence, natural history, and treatment of scoliosis in Friedreich's ataxia. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 1984;4(6):673-6.
41. Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes*. 1985;34(S2):21-3.
42. Armstrong BA, Howat PW. Pregnancy in a woman with Friedreich's ataxia complicated by pulmonary embolism. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002;42(1):88-90.
43. Friedman LS, Paulsen EK, Schadt KA, Brigatti KW, Driscoll DA, Farmer JM, et al. Pregnancy with Friedreich ataxia: a retrospective review of medical risks and Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. November 2014. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(3):224.
44. Paul RH, Miller DA. Cesarean birth: how to reduce the rate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172(6):1903-7.
45. MacKenzie WE. Pregnancy in women with Friedreich's ataxia. *British Medical Journal Clinical Research Ed*. 1986;293(6542):308.
46. Kubal K, Pasricha SK, Bhargava M. Spinal anesthesia in a patient with Friedreich's ataxia. *Anesthesia & Analgesia*. 1991;72(2):257-8.

De internationale richtlijn bevat meer literatuurreferenties, hier staan alleen de referenties vermeld die gebruikt zijn bij het formuleren van de aanbevelingen.

Literatuur gebruikt bij het omzetten van de aanbevelingen naar de Nederlandse situatie

1. Winkelman J. W., Armstrong M.J., Allen R.P., Ray Chaudhuri K., Ondo W., Trenkwalder C., Zee Ph. C., Gronseth G.S., Gloss D. and Zesiewicz T. Summary of evidence-based guideline for clinicians: Practice guideline: treatment restless legs syndrome in adults. *American Academy of Neurology, Neurology* 2016, dec. vol. 87 no. 24 2585-2593. <http://www.neurology.org/content/87/24/2585.full>.
2. [Behandelrichtlijn scoliose](#) bij neuromusculaire aandoeningen, VSCA, 2007.
3. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkoer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305660>). Erratum in: *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1522. en in *JAMA*. 2015 Dec 1;314(21):2308. en in *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):520.
4. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M, et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001;71(4):493-8.
5. Krupp L.B., et al: The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.

Spierziekten Nederland
Lt.gen. Van Heutszlaan 6
3743 JN Baarn
035 548 04 80
mail@spierziekten.nl
www.spierziekten.nl
www.spierziekten.nl/overzicht/ataxie-van-friedreich

Bestelnummer R033
Baarn, 2018