

Behandeling van het Guillain-Barré-syndroom, en oorzaken en behandeling van het restverschijnsel vermoeidheid

M.P.J. Garssen

Op 14 december 2005 promoveerde drs. M.P.J. Garssen aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het promotieonderzoek, getiteld 'Treatment of Guillain-Barré Syndrome and causes and treatment of residual fatigue', onder begeleiding van de promotor prof. dr. P.A. van Doorn. Hieronder volgt een introductie over GBS en een samenvatting van enkele van zijn onderzoeken.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:309-11)

Inleiding

Het Guillain-Barré-syndroom (GBS) is een acute immuungemedieerde poly(radiculo)neuropathie met een breed klinisch spectrum en specifieke pathofysiologische en elektrofysiologische kenmerken. De incidentie varieert wereldwijd van 0,8 tot 2 patiënten per 100.000 mensen per jaar. In Nederland zijn dit ongeveer 200-300 patiënten op jaarbasis. GBS lijkt vaker voor te komen bij mannen en de incidentie stijgt met de leeftijd. GBS wordt afhankelijk van klinische en elektrofysiologische karakteristieken veelal onderverdeeld in 4 subgroepen, alle met een ander beloop en in het algemeen een andere prognose: de klassieke acute inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (meest voorkomend in de Verenigde Staten, Canada en Europa), acute motore axonale neuropathie (de meest prevalentie vorm in China en Japan), acute motore en sensore axonale neuropathie, en het Miller-Fisher-syndroom (gekenmerkt door oftalmo-plegie, ataxie en afwezige reflexen).

Ondersteunende therapie is tot op heden de hoeksteen van de behandeling. Aanvullende behandelingen tijdens de acute fase zijn gebaseerd op het immuungemedieerde en ontstekingsachtige karakter van de ziekte; hierin genieten intraveneus toegediende immunoglobulines (IVIg) de voorkeur boven plasmaferese.

De ziekte kan zo mild verlopen dat nooit een arts

wordt bezocht. Het percentage patiënten dat in staat blijft zelfstandig te lopen, de zogeheten 'milde' patiënt, varieert in diverse studies van 5-30%. De meerderheid van patiënten lijdt echter aan een matig tot ernstig ziektebeloop, waarbij zelfs 20-30% voor een periode van enkele dagen tot maanden afhankelijk blijft van kunstmatige beademing.

Ondanks de verschillende ondersteunende en therapeutische behandelmogelijkheden en de tot voor kort heersende opvatting dat de meeste patiënten neurologisch goed herstellen, blijven de mortaliteit en morbiditeit aanzienlijk. Mortaliteit varieert van 2-13% in de diverse studies. Twintig procent is na een half jaar niet in staat zelfstandig te lopen. Daarnaast klaagt ongeveer 80% van de patiënten over ernstige en langdurig aanhoudende vermoeidheid, waardoor veel patiënten (ernstig) beperkt blijven in hun dagelijkse en sociale activiteiten. Vermoeidheid bleek onafhankelijk te zijn van voorafgaande infecties en ernst van de ziekte.¹ Vermoeidheid wordt momenteel, net als bij MS, gezien als een van de meest beperkende restverschijnselen, onder andere als het gaat om de kwaliteit van leven.

Behandeling acute fase GBS

Gezien het aanzienlijke percentage comorbiditeit,

Auteur: dr. M.P.J. Garssen, neuroloog, afdeling Neurologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, locatie Carolus, postbus 1101, 5200 BD 's-Hertogenbosch, tel: +31 (73) 699 60 25, e-mailadres: m.garssen@jzbz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

mortaliteit en langdurige restverschijnselen werd in een 'open-label' multicenterstudie een nieuwe combinatiebehandeling bestudeerd in de acute fase; 26 patiënten werden gedurende 6 weken behandeld met CellCept® (mycofenolaat-mofetil) in een dosering van 2 g per dag, in combinatie met 0,4 g/kg lichaamsgewicht IVIg en 500 mg methylprednisolon (MP) per dag, gedurende de eerste 5 dagen.² Er werd gekeken naar veiligheid en effectiviteit van deze combinatiebehandeling. Tweeënzestig procent van de patiënten die behandeld was met de combinatie CellCept®-IVIg-MP behaalde het primaire eindpunt (gedefinieerd als significante verbetering op GBS-disabilityschaal) tegenover 68% in de historische controlegroep (OR 1,3; 95% BI 0,6-3,2; p=0,54). De secundaire eindpunten waren ook niet significant verschillend. Complicaties of ernstige bijwerkingen waren vergelijkbaar in beide groepen patiënten. Nieuwe studies naar de behandeling van GBS in de acute fase werden aanbevolen en blijven noodzakelijk.

Behandeling restverschijnsel vermoeidheid

Twee onderzoeken waren gewijd aan de behandeling van ernstige vermoeidheid. De eerste studie was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie naar het effect van amantadine op ernstige vermoeidheid bij 80 GBS-patiënten. Ernstige vermoeidheid, onder andere gemeten met de 'fatigue severity scale' (FSS; ernstige vermoeidheid gedefinieerd als gemiddelde FSS-score van 5 of meer) liet geen significante verbetering zien na behandeling met amantadine of placebo. Wel werd een afname van vermoeidheidsklachten geconstateerd gedurende de 2 weken durende periode voordat de medicamenteuze behandeling startte. Dit werd deels gewijd aan het feit dat aandacht voor vermoeidheid op zichzelf al een gunstig effect heeft op de vermoeidheidsklachten.³ Daarnaast werd het effect van een 12 weken durende en medisch begeleidde fietstraining bij 20 ernstig vermoeide en stabiele GBS- en chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)-patiënten onderzocht. Vermoeidheidsvragenlijsten lieten een significante verbetering zien, evenals de maximale lichamelijke conditietest, spierkrachtmetingen aan armen en benen, en kwaliteit van leven. Patiënten gaven aan dat een toename van lichamelijke activiteit in het verleden vaak resulteerde in een toename van neurologische klachten, die lijken op de initiële klachten van GBS of CIDP. Dit resulteerde in een bedreigend en angstig gevoel voor de tweede keer de ziekte te krijgen. De training liet het tegenovergestelde zien; patiënten kregen meer

zelfvertrouwen en een negatieve cirkel leek doorbroken.⁴ De meeste patiënten waren gemotiveerd om door te gaan met reguliere trainingsactiviteiten na afloop van de trainingsinterventie. Overigens bleken veel trainingseffecten ruim 2 jaar na afloop van de studie nog duidelijk aanwezig te zijn.

Mogelijke onderliggende oorzaken van vermoeidheid

Meerdere (elektrofysiologische) studies werden verricht naar de mogelijke oorzaken van vermoeidheid. Bij 13 goed herstelde maar vermoeide GBS-patiënten, gemiddeld 6,5 jaar na de diagnose, werd een uitgebreid en gestandaardiseerd motorisch en sensorisch zenuwgeleidingsonderzoek verricht. Onderzocht werd of resterende 'subklinische' dysfunctie van het perifere zenuwstelsel een mogelijke onderliggende oorzaak van vermoeidheid zou kunnen zijn. Er werd echter geen relatie gevonden tussen de bevindingen bij het zenuwgeleidingsonderzoek en de vermoeidheidscores, spierkracht, functionele scores en kwaliteit van leven. Vermoeidheid leek niet verklaard te worden door afwijkingen die kunnen worden gevonden bij conventioneel zenuwgeleidingsonderzoek.⁵

In aansluiting hierop werd met een nieuwere en meer experimentele methode de zenuwgeleidingssnelheidsverdeling ('conduction velocity distribution') binnen een zenuw bestudeerd. In tegenstelling tot conventioneel geleidingsonderzoek werd bij GBS-patiënten een versmalling geconstateerd van de zenuwgeleidingssnelheidsverdeling, met verlies van zowel de snelst als de langzaamst geleidende zenuwvezels. Deze bevindingen waren echter het meest uitgesproken in de subgroep van patiënten met de laagste vermoeidheidscores. Ondanks deze opvallende bevinding leek het minder waarschijnlijk dat de persisterende klachten van vermoeidheid het gevolg waren van een veranderde zenuwgeleidingssnelheidsverdeling.⁶

Als laatste elektrofysiologische studie werd de relatieve bijdrage van perifere en centrale factoren tijdens een 2 minuten durende maximale spiercontractie (MVC) beschreven bij 10 vermoeide maar neurologisch relatief goed herstelde GBS-patiënten en 12 leeftijd en geslacht gematchte gezonde controles. Meerdere metingen werden verricht, waaronder subjectieve vermoeidheidsklachten, vrijwillige maximale spierkracht, de respons op elektrische stimulatie, en de spiervezelgeleidingssnelheid, die gemeten werd met een oppervlakte emg. Naast de betrokkenheid van perifere factoren leken ook centrale factoren (waaronder bijvoorbeeld motivatie) een rol te spelen bij de pathogenese van vermoeidheid na GBS.⁷

Conclusie

Naar aanleiding van de diverse studies die beschreven zijn in dit proefschrift kon worden geconcludeerd, in tegenstelling tot wat vroeger wel gedacht werd, dat GBS een minder onschuldige ziekte is dan vaak werd aangenomen, met vele gevolgen op de lange termijn. Vermoeidheid werd nader bestudeerd en is het gevolg van een combinatie van zowel geestelijke als lichamelijke factoren. Er bestaat nu voor het eerst een mogelijkheid om deze invaliderende vermoeidheidsklachten door middel van een fysiek trainingsprogramma fors te reduceren en de kwaliteit van leven, ook jaren na de ziekte, significant te verbeteren.

Referenties

1. Garssen MP, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Residual relapsing fatigue is independent of antecedent events and disease severity in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006;253:1143-6.
2. Garssen MP, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immune globulins and methylprednisolone, combined with mycophenolate

mofetil, a pilot study. Submitted.

3. Garssen MP, Schmitz PI, Merkies IS, Van der Meché FG, Van Doorn PA. Amantadine for treatment of fatigue in Guillain-Barré syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:61-5.
4. Garssen MP, Bussmann JB, Schmitz PI, Zandbergen A, Welter T, Merkies IS, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Neurology* 2004;63:2393-5.
5. Garssen MP, Van Doorn PA, Visser GH. Nerve conduction studies in relation to residual fatigue in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006;253:851-6.
6. Garssen MP, Blok JH, Van Doorn PA, Visser GH. Conduction velocity distribution in neurologically well-recovered but fatigued Guillain-Barré syndrome patients. *Muscle Nerve* 2006;33:177-82.
7. Garssen MP, Schillings ML, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Zwarts MJ. Contribution of central and peripheral factors to residual fatigue in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. In press 2006.

Ontvangen 2 oktober 2006, geaccepteerd 30 oktober 2006.

TYSABRI® PRODUCTINFORMATIE

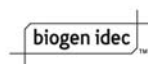
Samenstelling: Een injectieflacon met 15 ml concentraat bevattend 300 mg natalizumab (20 mg/ml) voor oplossing voor infusie; **Indicaties:** TYSABRI is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing-remittende multiple sclerose (MS) in de volgende patiëntengroepen: patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon of patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remittende multiple sclerose. **Dosering en wijze van toediening:** Aan patiënten die met TYSABRI worden behandeld moet de speciale waarschuwingskaart worden gegeven. Volwassenen: TYSABRI 300 mg wordt elke 4 weken via een intraveneuze infusie toegediend. Na verdunding moet de infusie gedurende ongeveer 1 uur worden toegediend en moet de patiënt tot 1 uur nadat de infusie is voltooid worden gecontroleerd op aanwijzingen voor en symptomen van overgevoeligheidsreacties. Patiënten kunnen rechtstreeks van bèta-interferon of glatiramer acetaat op natalizumab overschakelen mits er geen tekenen zijn van relevante behandelingsgerelateerde afwijkingen als neutropenie. Het eliminatie-mechanisme en de resultaten van de farmacokinetische evaluatie van de populatie suggereren dat bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis dosisaanpassing niet noodzakelijk is. TYSABRI mag niet als bolusinjectie worden toegediend. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor natalizumab of voor één van de hulpstoffen. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Patiënten met een verhoogd risico op een opportunistische infectie, inclusief immunogecompromiteerde patiënten (diegenen die momenteel immunosuppressieve therapie ontvangen of die door eerdere therapieën, bv. mitoxantron of cyclofosfamide, immunogecompromiteerd zijn geraakt). Combinatie met bèta-interferonen of glatiramer acetaat. Bekende actieve maligniteiten, behalve bij patiënten met cutaan basaalcelcarcinoom. Kinderen en adolescenten. **Waarschuwingen en voorzorgen:** TYSABRI therapie dient te worden gestart en te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, in centra waar tijdig toegang is tot MRI apparatuur. Er moeten middelen beschikbaar zijn voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties en de mogelijkheid voor MRI moet beschikbaar zijn. Het gebruik van TYSABRI is in verband gebracht met een verhoogd risico op Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Voorafgaand aan de behandeling met TYSABRI moet een recente MRI (niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn. Daarom moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische symptomen of aanwijzingen die op PML kunnen duiden. Als zich nieuwe neurologische symptomen voordoen, moet de verdere dosis worden opgeschort totdat PML is uitgesloten. Zodra de arts PML heeft uitgesloten, kan de toediening van natalizumab worden hervat. Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de toediening van TYSABRI permanent worden gestaakt. Er zijn bij gebruik van TYSABRI andere opportunistische infecties gemeld, voornamelijk bij patiënten met de ziekte van Crohn die immunogecompromiteerd waren of bij patiënten met significante co-morbiditeit. Als een patiënt die TYSABRI ontvangt een opportunistische infectie ontwikkelt, moet de toediening van TYSABRI permanent worden gestaakt. Patiënten die eerder zijn behandeld met immunosuppressiva, inclusief cyclofosfamide en mitoxantron, kunnen een verlengde immunosuppressie ervaren en kunnen daarom een verhoogd risico voor PML hebben. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die eerder immunosuppressiva hebben ontvangen zodat de immunfunctie voldoende tijd heeft zich weer te herstellen. Schubs van de ziekte of infusiegerelateerde bijwerkingen kunnen wijzen op de ontwikkeling van antilichamen tegen natalizumab. Als deze bijwerkingen zich voordoen, moet de aanwezigheid van antilichamen worden onderzocht en als in een test ter bevestiging na 6 weken deze uitslag positief blijft, moet de behandeling worden gestaakt. Gedurende 2 jaar behandeling werden geen verschillen waargenomen in de incidentiepercentages of in de aard van de maligniteiten tussen patiënten die met natalizumab werden behandeld en patiënten die placebo ontvingen. Observatie over langere behandelperiodes is echter noodzakelijk voordat een effect van natalizumab op de maligniteiten kan worden uitgesloten. Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met natalizumab moet de arts zich ervan bewust zijn dat natalizumab gedurende ongeveer 12 weken na de laatste dosis in het bloed blijft, en daar farmacodynamische effecten heeft (bv. verhoogd aantal lymfocyten). **Interacties:** In fase III klinisch onderzoek bij MS werd geen verband gezien tussen een hoger percentage infecties en een gelijktijdige behandeling van een schub met een kortdurende kuur corticosteroïden. Korte kuren met corticosteroïden kunnen in combinatie met TYSABRI worden gebruikt. **Zwangerschap en lactatie:** Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van natalizumab bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductie-toxiciteit gebleken. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Natalizumab dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Als een vrouw tijdens het gebruik van TYSABRI zwanger wordt, moet staken van de behandeling met TYSABRI worden overwogen. Het is niet bekend of TYSABRI in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar dit is wel in onderzoek bij dieren waargenomen. Patiënten die TYSABRI gebruiken, mogen daarom geen borstvoeding geven. **Bijwerkingen:** In 2 jaar durende gecontroleerde klinische onderzoeken bij MS-patiënten werden de volgende vaak voorkomende bijwerkingen geconstateerd. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** urineweginfectie, nasofaryngitis; **Immuunsysteem-aandoeningen:** urticaria; **Zenuwstelselaandoeningen:** hoofdpijn, duizeligheid; **Maagdarmstelselaandoeningen:** braken, misselijkheid; **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** artralgie; **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Laboratoriumonderzoek: stijging van het aantal circulerende lymfocyten, monocyt, eosinofielen, basofielen en kernhoudende rode bloedcellen, maar geen hogere neutrofielwaarden. **Overgevoeligheidsreacties:** In 2 jaar durende gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten traden overgevoeligheidsreacties op bij maximaal 4% van de patiënten. Anafylactische/anafylactische reacties traden op bij minder dan 1% van de patiënten die TYSABRI ontvingen. Overgevoeligheidsreacties traden gewoonlijk tijdens de infusie of maximaal binnen 1 uur na voltooiing van de infusie op. **Immunogeniciteit:** Bij ongeveer 6% van de patiënten ontwikkelden zich persistente anti-natalizumab-antilichamen (een positieve test die bij opnieuw testen minimaal 6 weken later reproduceerbaar was). Persistente antilichamen werden in verband gebracht met een aanzienlijke daling in de effectiviteit van TYSABRI en een verhoogde incidentie van overgevoeligheidsreacties. Andere infusiegerelateerde bijwerkingen die in verband werden gebracht met persistente antilichamen zijn onder meer rigors, misselijkheid, braken en roodheid in het gezicht. **Infecties, inclusief PML en opportunistische infecties:** In 2 jaar durende gecontroleerd klinisch onderzoek bij MS-patiënten was het infectiepercentage ongeveer 1,5 per patiëntjaar bij zowel de patiënten die met natalizumab werden behandeld als bij de patiënten die placebo werden behandeld. De aard van de infecties was gewoonlijk bij patiënten die met natalizumab werden behandeld en bij patiënten die met placebo werden behandeld gelijk. In klinisch onderzoek zijn gevallen van PML gemeld. PML leidt doorgaans tot ernstige invaliditeit of overlijden. In cruciaal klinisch onderzoek traden twee gevallen op, waarvan één fataal, bij MS-patiënten die gedurende meer dan 2 jaar gelijktijdig met interferon bèta 1a werden behandeld. In een ander onderzoek ontwikkelde één patiënt met de ziekte van Crohn, met een lange voorgeschiedenis met behandeling met immunosuppressiva en hiermee samenhangende leukopenie, ook PML en overleed. Hoewel elk geval van PML optrad bij patiënten die gelijktijdig immunomodulerende geneesmiddelen gebruikten of bij wie aanwijzingen voor immunosuppressie aanwezig waren, blijft het mogelijk dat het risico van PML samenhangt met het gebruik van uitsluitend natalizumab. **Preklinische veiligheid:** Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. **Afleverstatus:** UR. **Verpakking:** 1 doos bevat een injectieflacon van 15 ml met concentraat voor infusie bevattend 300 mg natalizumab (20 mg/ml). **Bewaarcondities:** Concentraat Bewaren bij 2-8°C in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. 2 jaar houdbaar. **Verdunde oplossing:** Het verdient aanbeveling de oplossing na verdunding onmiddellijk te gebruiken. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet de verdunde oplossing worden bewaard bij een temperatuur tussen 2°C tot 8°C en moet binnen 8 uur na verdunding worden geïnfundeed. De bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker. **CONCENTRAAT EN/OF VERDUNDE OPLOSSING NIET IN DE VRIEZER BEWAAREN.** Nummer in het communautaire geneesmiddelenregister: EU/1/06/346/001. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Elan Pharma International Ltd., Moneksland, Athlone, County Westmeath, Ierland. **Datum van opstellen van de tekst:** juli 2006. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor aanvullende informatie.

Referenties:

1. Tysabri (natalizumab) samenvatting van de productkenmerken. <http://www.emea.eu.int/index/index1.htm> 2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Waigt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.

* Reductie van het aantal relapses per jaar over een periode van twee jaar

** Sensitiviteitsanalyse van het risico op progressie van invaliditeit die gedurende 24 weken aanhield.



BIOMEN IDEC International B.V. • Postbus 42 • 1170 AA Badhoevedorp • Tel.: 020 - 542 20 00.
Internet: www.biogenidec.nl en www.Tysabri.nl

