

<http://hdl.handle.net/1765/105969>



# Summary - Samenvatting



## SUMMARY

Both Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) are immune-mediated polyradiculoneuropathies.

In **Chapter 1**, the introduction, an overview is given of the diagnostic criteria for both GBS and CIDP including the differential diagnosis and treatment options.

Although GBS and CIDP have been considered as separate entities, there is some evidence that gives weight to the argument that they are part of a spectrum of inflammatory demyelinating polyneuropathies. Some CIDP patients have an acute onset, resembling GBS, and some patients diagnosed with GBS may relapse or experience treatment-related fluctuations 4-8 weeks after onset of GBS. The spectrum of GBS, CIDP and its subforms is investigated in the first part of this thesis (**Chapter 2**).

Although GBS generally is a monophasic disorder, recurrences do occur in an undefined subgroup of patients. In **Chapter 2.1** we report whether we could identify which subgroup of patients is more likely to develop a recurrence of GBS, and whether preceding infections and neurological symptoms are similar in subsequent episodes. In this study we identified 32 patients with recurrent GBS, who had a total of 81 episodes, and then compared their clinical characteristics with 476 non-recurrent GBS patients. Recurrences occurred more frequently in younger patients (under the age of 30), in patients with milder symptoms (able to walk with or without support) and in patients with Miller Fisher syndrome. While neurological symptoms and signs were often similar, the nature of the preceding infection often varied which may indicate that genetic and immunologic host factors might play an important role in patients with recurrent GBS. In **Chapter 2.2**, four patients are described who all had separate episodes of both GBS and CIDP. These rare cases show that both GBS and CIDP can co-occur in a single patient in different episodes and should be diagnosed and treated accordingly. These case descriptions illustrate that GBS and CIDP probably could be seen as part of a continuum instead of separate entities. In **Chapter 2.3** we describe the whole spectrum of GBS and CIDP and its subforms which were investigated via a survey among members of the Dutch society of neuromuscular disorders (Spierziekten Nederland) known with the diagnosis GBS or CIDP. Two hundred and forty-five GBS and seventy-six CIDP patients were included (response-rate of 70%). In nine patients we could confirm they had a recurrent GBS (4%), and two patients had experienced both GBS and CIDP. We also studied whether autoimmune diseases were more frequently reported in GBS or CIDP. We found that the GBS and CIDP patients included in our study had a slightly higher prevalence of other autoimmune diseases compared to the general population. We studied a large number of patients who may have had multiple vaccinations over time, in order to answer the question whether ex-GBS and CIDP patients can receive vaccinations safely or not. Since none of the 106 GBS patients who received a flu vaccination (range 1-37

times, total 775 vaccinations) reported a recurrence thereafter, seasonal flu vaccinations seem relatively safe in patients who have had GBS. Additionally we investigated the presence of residual symptoms such as pain, severe fatigue, and a reduced quality of life. It appeared that years after the diagnosis of GBS or CIDP, a large number of patients suffer from these sequelae.

The second part of this thesis (**Chapter 3**) is focused on the treatment of CIDP.

**Chapter 3.1** contains a review paper on treatment options in CIDP. Intravenous immunoglobulin (IVIg), plasma exchange (PE) and corticosteroids have all been proven to be beneficial in randomised controlled trials (RCTs), albeit the proof for corticosteroids is less clear. Although these treatments are more or less similar in clinical efficacy, they differ in terms of cost, availability and adverse effects. These characteristics should be taken into account when deciding which treatment should be offered to a patient. If the first treatment has no effect, one of the other proven effective treatments should be tried before moving towards other immunosuppressive drugs that are not proven yet to be beneficial. An overview of these treatments, their mode of action, adverse effects and potential place in the spectrum of treatments for CIDP based on their level of evidence is given. Various IVIg preparations are generally assumed to be equivalent, although this has not been investigated. Some patients report that some IVIg brands seem more efficacious than others. In **Chapter 3.2** the results of a RCT comparing two different immunoglobulins in the treatment of CIDP are described. No significant differences were found in clinical efficacy or the occurrence of adverse events between the two IVIg preparations. Although some patients might prefer a certain IVIg brand, the results of this trial suggest that the perceived difference in clinical efficacy is unlikely to be due to differences in the IVIg preparation used. For unknown reasons not all CIDP patients improve after IVIg. In **Chapter 3.3** the results of a retrospective study are presented in which we investigated factors that may determine a clinical response to IVIg. IVIg seemed to be highly effective as a first-line treatment in CIDP, since 76% of patients improved significantly after treatment. The (long term) adverse events were minor and hardly ever a reason to discontinue treatment. Of the IVIg non-responders three quarters of patients still responded to PE, corticosteroids or both. Thirteen percent of the CIDP patients were known to have a concurrent autoimmune disorder which is higher than in the general population. It was shown that pure motor CIDP patients can improve after corticosteroids. Therefore corticosteroid treatment should not be omitted in pure motor CIDP patients who are unresponsive to IVIg. CIDP patients with pronounced pain or a difference in weakness between arms and legs seem less likely to be IVIg responsive. Although most patients need IVIg for a long period of time, 16% only needs one IVIg course to reach clinical remission. The optimal treatment regimen of IVIg maintenance treatment in CIDP is currently unknown. There are large differences in IVIg dosage and interval requirements between individual CIDP patients. **Chapter 3.4** provides an

overview of the different IVIg maintenance schedules currently used in the treatment of CIDP. Randomised trials comparing different dosage schedules of IVIg are needed. In **Chapter 3.5** the protocol of a dose response trial of IVIg in CIDP is presented. This trial investigates whether high frequent low dosage IVIg treatment is more effective than low frequent high dosage IVIg treatment. This dose response trial is currently including patients and is expected to be finished by the end of 2018.

IgG is the main component of IVIg, and probably responsible for most of its immunomodulatory effect.

In **Chapter 4** the focus is on serum IgG levels in IVIg treated GBS and CIDP patients. GBS patients all receive the same arbitrary dose of 2 g IVIg per kg body weight. However, not all patients show a good recovery after this standard dose. In **Chapter 4.1** we describe a study in which we determined whether the pharmacokinetics of IVIg were related to outcome in GBS. Patients showed considerable variability in the increase in serum IgG level two weeks after start of a standard IVIg course (2 g/kg). Patients with a low increase in serum IgG had a more severe disease course, recovered slower and were less likely to reach the ability to walk unaided after 6 months. Even after adjustment for other known prognostic factors, a low increase in serum IgG was independently associated with a worse outcome. These results indicate that patients with a small increase in serum IgG level may benefit from a higher dosage or second course of IVIg. CIDP patients are often treated with IVIg, and receive the same arbitrary initial dose of 2 g/kg of IVIg as GBS patients. Most CIDP patients need long-term treatment and the optimum dosage and frequency of IVIg maintenance treatment varies largely between individual patients and might be partly explained by individual differences in IVIg catabolism. In **Chapter 4.2** the results of a study are presented in which we investigated serum IgG levels in clinically stable but IVIg dependent CIDP patients. All patients received an individually optimised fixed dosage IVIg maintenance treatment. The dosage of IVIg required to reach a stable clinical situation did not correlate with body weight. Clinically stable CIDP patients showed a steady-state in serum IgG after serial IVIg infusions. The low intra- and inter-patient variability in serum IgG may indicate that constant IgG levels are required to reach stability. More studies are required to further optimise the dosage and interval of IVIg maintenance treatment in CIDP.

Given that GBS can reoccur showing similar symptoms after different infections, and that GBS and CIDP can co-occur in a single patient indicates that host-specific immune responses are important in the spectrum of GBS and CIDP. Furthermore autoimmune diseases seem to be more prevalent in both GBS and CIDP. Patients are often treated with the same standard dose of IVIg, but some patients are less likely to respond due to differences in their clinical characteristics or IVIg catabolism. Whether these patients are better off if IVIg is given in a modified dosage or when they receive an alternative treatment needs to be investigated in clinical trials.



## SAMENVATTING

Zowel het Guillain-Barré-syndroom (GBS) als de chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) zijn immuun-gemedieerde polyradiculoneuropathieën.

In **Hoofdstuk 1**, de inleiding, wordt een overzicht gegeven van de diagnostische criteria voor zowel GBS als CIDP, inclusief de differentiële diagnose en behandelingsopties.

Hoewel GBS en CIDP als afzonderlijke entiteiten worden beschouwd, zijn er aanwijzingen dat zij deel uitmaken van een spectrum van inflammatoire demyeliniserende polyneuropathieën. Sommige CIDP-patiënten hebben een acuut begin, dat lijkt op GBS, en sommige patiënten gediagnostiseerd met GBS kunnen 4-8 weken na aanvang van het GBS een terugval vertonen of behandeling gerelateerde fluctuaties ervaren. Het spectrum van GBS, CIDP en zijn varianten wordt onderzocht in het eerste deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 2**).

Hoewel GBS in het algemeen een monofasische aandoening is, komen recidieven voor in een ongedefinieerde subgroep van patiënten. In **Hoofdstuk 2.1** rapporteren we of we kunnen vaststellen welke subgroep van patiënten een grotere kans heeft op een recidief van het GBS en of neurologische symptomen en voorafgaande infecties vergelijkbaar zijn in opeenvolgende episodes. In deze studie identificeerden we 32 recidiverende GBS-patiënten, die in totaal 81 episodendoormaakten, en vergeleken hun klinische kenmerken met 476 niet-recidiverende GBS-patiënten. Recidieven kwamen vaker voor bij jongere patiënten (jonger dan 30 jaar), bij patiënten met mildere symptomen (in staat om met of zonder ondersteuning te lopen) en bij patiënten met het Miller Fisher-syndroom. Hoewel neurologische symptomen en verschijnselen vaak vergelijkbaar waren, varieerde de aard van de voorgaande infectie regelmatig, wat erop kan duiden dat genetische en immunologische gastheerfactoren een belangrijke rol zouden kunnen spelen in recidiverend GBS. In **Hoofdstuk 2.2** worden vier patiënten beschreven die allemaal afzonderlijke episodes van zowel GBS als CIDP doormaakten. Deze zeldzame gevallen laten zien dat zowel GBS als CIDP samen kunnen voorkomen in een enkele patiënt gedurende verschillende episodes en dienovereenkomstig moeten worden gediagnosticeerd en behandeld. Deze casusbeschrijvingen illustreren dat GBS en CIDP waarschijnlijk kunnen worden gezien als onderdeel van een continuüm in plaats van afzonderlijke entiteiten. In **Hoofdstuk 2.3** beschrijven we het hele spectrum van GBS en CIDP en de varianten die zijn onderzocht via een enquête onder leden van de Nederlandse vereniging van neuromusculaire aandoeningen (Spierziekten Nederland) met de diagnose GBS of CIDP. In totaal werden 245 GBS en 76 CIDP-patiënten geïnccludeerd (respons van 70%). In negen patiënten (4%) konden we een recidiverend GBS aantonen en twee patiënten hadden zowel GBS als CIDP doorgemaakt. We hebben tevens onderzocht of auto-immuunziekten vaker voorkomen in GBS of CIDP. We ontdekten een iets hogere prevalentie van andere auto-immuunziekten onder de GBS- en CIDP-patiënten

van ons onderzoek in vergelijking met de algemene bevolking. Om de vraag te beantwoorden of ex-GBS en CIDP-patiënten veilig gevaccineerd kunnen worden of niet hebben we een groot aantal patiënten bestudeerd die mogelijk meerdere vaccinaties hebben gehad in de tijd. Omdat geen van de 106 GBS-patiënten die een griepvaccinatie kregen (variërend 1-37 keer, totaal 775 vaccinaties) daarna een recidief meldden, lijken seizoensgebonden griepvaccinaties relatief veilig bij patiënten die GBS hebben gehad. Daarnaast hebben we de aanwezigheid van restverschijnselen onderzocht, zoals pijn, ernstige vermoeidheid en een verminderde kwaliteit van leven. Het bleek dat jaren na de diagnose van GBS of CIDP een groot aantal patiënten restverschijnselen vertoont.

Het tweede deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 3**) is gericht op de behandeling van CIDP.

**Hoofdstuk 3.1** bevat een overzichtsartikel over behandelingsopties in CIDP. Intraveneuze immunoglobuline (IVIg), plasmaferese (PE) en corticosteroiden zijn allemaal bewezen effectief in gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's), hoewel het bewijs voor corticosteroiden minder duidelijk is. Hoewel deze behandelingen min of meer vergelijkbaar zijn in klinische werkzaamheid, verschillen ze in kosten, beschikbaarheid en bijwerkingen. Met deze kenmerken moet rekening worden gehouden bij de beslissing welke behandeling men aan een patiënt aanbiedt. Indien de eerste behandeling geen effect heeft, moet een van de andere bewezen effectieve behandelingen worden geprobeerd alvorens over te gaan naar andere immunosuppressiva waarvan nog niet is bewezen dat ze werkzaam zijn. Een overzicht van deze behandelingen, hun werkingswijze, bijwerkingen en mogelijke plaats in het spectrum van behandelingen voor CIDP op basis van hun bewijskracht wordt gegeven. Verschillende IVIg-preparaten worden in het algemeen als gelijkwaardig beschouwd, hoewel dit niet goed is onderzocht. Sommige patiënten geven aan dat sommige IVIg-preparaten beter lijken te werken dan andere. In **Hoofdstuk 3.2** worden de resultaten beschreven van een RCT die twee verschillende immunoglobulinen vergelijkt in de behandeling van CIDP. Er werden geen significante verschillen gevonden in klinische werkzaamheid of het optreden van bijwerkingen tussen de twee IVIg-preparaten. Hoewel sommige patiënten misschien een bepaald IVIg-merk prefereren, suggereren de resultaten van deze studie dat het waargenomen verschil in klinische werkzaamheid waarschijnlijk niet te wijten is aan verschillen in de gebruikte IVIg-preparaten. Om onbekende redenen verbeteren niet alle CIDP-patiënten na behandeling met IVIg. In **Hoofdstuk 3.3** worden de resultaten van een retrospectief onderzoek gepresenteerd waarin we factoren hebben onderzocht die mogelijk de respons op IVIg bepalen. IVIg leek een zeer effectieve eerstelijnsbehandeling te zijn bij CIDP, aangezien 76% van de patiënten na de behandeling aanzienlijk verbeterde. De (lange termijn) bijwerkingen waren minimaal en zelden een reden om de behandeling te staken. Van de patiënten die niet op IVIg reageerden, vertoonden driekwart van de patiënten alsnog een reactie op PE, corticosteroiden of beide. Dertien procent van de



CIDP-patiënten had naast de CIDP een auto-immuunziekte, dit percentage is hoger dan dat in de algemene bevolking. Er werd aangetoond dat puur motore CIDP-patiënten kunnen verbeteren na corticosteroiden. Daarom moet behandeling met corticosteroiden niet worden overgeslagen in puur motore CIDP-patiënten die niet reageren op IVIg. CIDP-patiënten met uitgesproken pijn of een verschil in zwakte tussen armen en benen reageren minder goed op IVIg. Hoewel de meeste patiënten langere tijd IVIg behandeling nodig hebben, heeft 16% slechts één IVIg-kuur nodig om een klinische remissie te bereiken. Het optimale behandelingsregime van IVIg onderhoudsbehandeling in CIDP is momenteel onbekend. Er zijn grote verschillen in benodigde IVIg-dosering en interval tussen individuele CIDP-patiënten. **Hoofdstuk 3.4** geeft een overzicht van de verschillende IVIg-onderhoudsschema's die momenteel worden gebruikt bij de behandeling van CIDP. Gerandomiseerde studies zijn nodig die verschillende doseringsschema's van IVIg met elkaar vergelijken. In **Hoofdstuk 3.5** wordt het protocol van een dosis-respons-trial van IVIg in CIDP gepresenteerd. Deze studie onderzoekt of hoog frequent lage dosering IVIg-behandeling effectiever is dan laagfrequente IVIg-behandeling met hoge dosering. Deze dosis respons studie includeert momenteel patiënten en zal naar verwachting eind 2018 voltooid zijn.

IgG is de belangrijkste component van IVIg en waarschijnlijk verantwoordelijk voor het grootste deel van het immuun modulerende effect.

In **Hoofdstuk 4** ligt de nadruk op serum IgG waardes bij IVIg-behandelde GBS- en CIDP-patiënten. GBS-patiënten ontvangen allemaal dezelfde willekeurige dosis van 2 g IVIg per kg lichaamsgewicht. Niet alle patiënten vertonen echter een goed herstel na deze standaarddosis. In **Hoofdstuk 4.1** beschrijven we een onderzoek waarin we bepaalden of de farmacokinetiek van IVIg gerelateerd was aan de uitkomst in GBS. Patiënten vertoonden aanzienlijke variabiliteit in de toename van serum IgG waarde twee weken na start van een standaard IVIg-kuur (2 g/kg). Patiënten met een geringe stijging van IgG in het serum hadden een ernstiger ziektebeloop, herstelden langzamer en hadden minder kans om na 6 maanden zelfstandig te kunnen lopen. Zelfs na correctie voor andere bekende prognostische factoren, was een lage toename van serum IgG onafhankelijk geassocieerd met een slechtere uitkomst. Deze resultaten geven aan dat patiënten met een geringe stijging van het serum IgG mogelijk gebaat zijn met een hogere dosering of een tweede kuur met IVIg. CIDP-patiënten worden vaak behandeld met IVIg en krijgen dezelfde willekeurige aanvangsdosis van 2 g/kg als GBS patiënten. De meeste CIDP-patiënten hebben langdurige behandeling nodig en de optimale dosering en frequentie van IVIg-onderhoudsbehandeling varieert sterk tussen individuele patiënten en kan waarschijnlijk deels worden verklaard door individuele verschillen in IVIg-katabolisme. In **Hoofdstuk 4.2** worden de resultaten gepresenteerd van een onderzoek waarin we serum IgG waardes hebben onderzocht in klinisch stabiele maar IVIg-afhankelijke CIDP-patiënten. Alle patiënten kregen een individueel geoptimali-

seerde IVIg-onderhoudsbehandeling volgens een stabiele dosering. De dosering van IVIg die nodig is om een stabiele klinische situatie te bereiken, correleerde niet met het lichaamsgewicht. Klinisch stabiele CIDP-patiënten vertoonden stabiele serum IgG waardes na opeenvolgende IVIg-infusies. De lage intra- en interpatiënt variabiliteit in serum IgG kan erop wijzen dat constante waardes nodig zijn om een stabiele klinische situatie te bereiken. Meer studies zijn nodig om de dosering en het interval van IVIg-onderhoudsbehandeling in CIDP verder te optimaliseren.

Aangezien GBS kan recidiveren en vergelijkbare symptomen kan vertonen na het doormaken van verschillende infecties, en GBS en CIDP samen kunnen voorkomen in één enkele patiënt geeft aan dat gastheer specifieke immuunreacties belangrijk zijn in het spectrum van GBS en CIDP. Tevens blijken auto-immuunziekten meer voor te komen in GBS en CIDP. Patiënten worden vaak behandeld met dezelfde standaarddosis IVIg, maar sommige patiënten reageren minder goed vanwege verschillen in hun klinische kenmerken of IVIg-katabolisme. Of deze patiënten gebaat zijn met IVIg in een aangepaste dosering of een alternatieve behandeling, dient in klinische trials te worden onderzocht.



