

## STAND VAN ZAKEN

# Guillain-barré-syndroom en het nieuwe influenza A(H1N1)-virus

Bart C. Jacobs, Leonoor Wijnans, Miriam Sturkenboom en Nicoline van der Maas

- De komende weken wordt mogelijk een derde van de Nederlandse bevolking gevaccineerd tegen nieuwe influenza A(H1N1).
- In 1976, tijdens een Amerikaanse vaccinatiecampagne tegen een soortgelijk virus, werd een toename gezien van het guillain-barré-syndroom (GBS) van ongeveer 1 patiënt per 100.000 gevaccineerden.
- Onderzoek naar latere influenzavaccins toonden geen of een veel lager verhoogd risico op GBS.
- GBS kan ook optreden na infecties, waaronder influenza A. De kans op GBS na een influenzavaccinatie is waarschijnlijk veel lager dan het risico op GBS na een influenza-infectie.
- Het is onbekend of vaccinaties tegen of infecties met het nieuwe influenza A(H1N1)-virus GBS kunnen induceren. Door de zeer lage frequentie van GBS kan dit alleen tijdens de vaccinatiecampagne worden bepaald.
- In Nederland zijn verschillende maatregelen getroffen om deze risico's tijdens de vaccinatiecampagne te monitoren.

Weinigen kan het ontgaan zijn dat er momenteel een pandemie is van het nieuwe influenza A(H1N1)-virus ('de Mexicaanse griep'). De pers besteedt volop aandacht aan deze pandemie en aan het vaccinatieprogramma hiertegen dat net is begonnen. In de komende weken wordt mogelijk een derde van de Nederlandse bevolking gevaccineerd. Bij een vaccinatiecampagne tegen een soortgelijk influenzavirus in de VS in 1976 zag men een toename van het guillain-barré-syndroom (GBS), waarna de campagne werd gestaakt.<sup>1</sup>

GBS is een polyradiculoneuropathie die wordt beschouwd als een zeldzame maar ernstige complicatie van vaccinaties en infecties.<sup>2</sup> Het is onbekend of de huidige vaccins tegen het nieuwe influenza A(H1N1)-virus GBS kunnen uitlokken, maar gezien de ervaringen in 1976 in de VS moet men wel rekening houden met die mogelijkheid. Onzekerheid daarover onder de bevolking en in de media zou een effect kunnen hebben op de vaccinatiegraad. Het is daarom van belang inzicht te krijgen in de feitelijke risico's. Hier presenteren we een kort overzicht van de beschikbare wetenschappelijke gegevens.

## INCIDENTIE EN VOORAFGAANDE INFECTIES

De incidentie van GBS in Nederland, gebaseerd op gegevens uit 1978-1996, is 1,18 per 100.000 personen per jaar (95%-BI: 1,08-1,29).<sup>3</sup> In Nederland krijgen dus jaarlijks ongeveer 200 personen GBS. De aandoening treft mannen en vrouwen van alle leeftijden, maar de incidentie neemt toe met de leeftijd.<sup>2</sup> Twee derde van de patiënten meldt verschijnselen van een infectie in de 4 weken voorafgaand aan de eerste neurologische symptomen.<sup>3</sup>

Verschillende typen infecties worden in verband gebracht

*Erasmus MC, Rotterdam.*

*Afd. Neurologie en Immunologie: dr. B.C. Jacobs, neuroloog-immunoloog.*

*Afd. Medische Informatica: prof.dr. M. Sturkenboom, apotheker-epidemioloog.*

*College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG),*

*Ir. L. Wijnans (tevens: Erasmus MC, afd. Medische Informatica).*

*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Centrum Infectieziektebestrijding,*

*Bilthoven*

*Drs. N. van der Maas, arts-epidemioloog*

*Contactpersoon: dr. B.C. Jacobs*

*(b.jacobs@erasmusmc.nl).*

met GBS; infecties met *Campylobacter jejuni* worden het vaakst gevonden, bij ongeveer een derde van de Nederlandse patiënten.<sup>4</sup> De suikerstructuur van lipooligosacchariden van *C. jejuni*-bacteriën lijkt sterk op die van gangliosiden van perifere zenuwen.<sup>2</sup> Door deze 'molecular mimicry' kunnen antistoffen gericht tegen de bacterie soms kruisreageren met zenuwvezels, wat resulteert in zenuwbeschadiging en parese. Verder is er een verband tussen GBS en infecties met het Epstein-Barr-virus, *Cytomegalovirus* en *Mycoplasma pneumoniae*, al is de pathogenese van GBS bij deze infecties nog grotendeels onbekend.<sup>4</sup>

#### INFECTIES MET INFLUENZAVIRUS

Relatief recent zijn er aanwijzingen gevonden dat GBS ook kan optreden na de griep. Ongeveer 30% van de GBS-patiënten heeft last van griepachtige klachten die aan de neurologische symptomen vooraf gaan.<sup>3,5</sup> In de eerste 30 dagen na dergelijke klachten is het relatieve risico op het krijgen van GBS zelfs 17 keer verhoogd (95%-BI: 9-30).<sup>6</sup> Bij bijna 14% van de GBS-patiënten met deze griepverschijnselen zijn ook serologische aanwijzingen voor een recente infectie met influenza A.<sup>5</sup> Deze samenhang zou kunnen verklaren dat men direct na een periode met veel influenza-infecties soms een toename ziet van het aantal ziekenhuisopnames van patiënten met GBS.<sup>7</sup> Onbekend is echter in hoeverre de kans op GBS afhankelijk is van het type influenzavirus.

#### VACCINATIES TEGEN INFLUENZA

In 1976 werden ongeveer 45 miljoen Amerikanen gevaccineerd tegen een H1N1-'swine flu' A-virus.<sup>1</sup> Er werden toen in de eerste 6 weken na de vaccinatie opvallend veel nieuwe gevallen van GBS gemeld. Nadere studies toonden aan dat er per 100.000 gevaccineerde personen ongeveer één extra patiënt met GBS werd gezien.<sup>1</sup> Het gebruikte vaccin bleek in proefdierstudies ook antistoffen tegen gangliosiden te kunnen induceren, ofschoon niet bekend is of deze ook pathogeen kunnen zijn.<sup>8</sup> In latere studies naar de reguliere vaccinaties tegen seizoensinfluenza vond men geen of een zeer geringe verhoging van de kans op GBS, namelijk minder dan 1 extra patiënt met GBS op 1 miljoen gevaccineerden.<sup>6,9</sup> Mogelijk wordt het risico op GBS deels bepaald door het type en de samenstelling van het vaccin. Voor de Nederlandse patiënten zijn er geen aanwijzingen dat influenza-vaccinaties vaak voorafgaan aan het ontstaan van de GBS (N. van der Maas, nog niet gepubliceerde data). Over het algemeen is de kans op GBS na een griepvaccinatie dus zeer klein en waarschijnlijk lager dan de kans op GBS na een infectie met influenza.

#### VACCINS TEGEN PANDEMISCHE INFLUENZA

De Nederlandse regering heeft tegen de huidige H1N1-griep twee verschillende vaccins tegen het pandemische influenzavirus aangekocht. Beide vaccins zijn geregistreerd met de influenza-H5N1-stam als basis. Bij het uitbreken van de huidige pandemie hoefde alleen de viruscomponent van het vaccin gewijzigd te worden, een proces waar al decennia ervaring mee is voor de seizoensgriepvaccins. De vaccins zijn elk getest bij meer dan 3000 gezonde personen tussen 18 en 60 jaar. In deze klinische studies is tot nu toe geen verhoogd risico op GBS aangetoond.

Het is echter belangrijk om op te merken dat studies van deze omvang te klein zijn om de kans op een zeldzame complicatie zoals GBS vast te stellen. Om bijvoorbeeld een vergelijkbare toename in de incidentie van GBS te kunnen vaststellen als bij het H1N1-vaccin uit 1976 zouden 0,5 tot 1 miljoen personen moeten worden gevaccineerd.<sup>10</sup> De huidige situatie met de pandemische-influenzavaccins verschilt in dat opzicht niet van de introductie van andere vaccins: zeldzame bijwerkingen, die optreden bij minder dan 1 op de 1000 gevaccineerden, kan men pas na registratie en ingebruikname van het vaccin vaststellen. Bij grootschalig toegediende vaccins is het cruciaal om het optreden van zeer zeldzame maar mogelijk ernstige bijwerkingen als GBS nauwkeurig te monitoren.

#### MAATREGELEN

In Nederland zijn verschillende maatregelen genomen om het risico op het krijgen van GBS na vaccinatie tegen het pandemische influenzavirus te kunnen bepalen. In de eerste plaats hebben wij recent de Nederlandse achtergrondincidentie van GBS bepaald voor de periode na 1996, om een mogelijke toename van het aantal nieuwe gevallen van GBS nauwkeuriger en sneller te kunnen opsporen; deze bedraagt nu 1,39 per 100.000 personen per jaar (95%-BI: 0,88-1,90; nog niet gepubliceerde data). Ten tweede zal het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb de veiligheid van de pandemische-influenzavaccins monitoren via een systeem van spontane meldingen. Ten derde zal via de neurologen een landelijke studie worden uitgevoerd naar het verband tussen influenza-infecties, vaccins tegen het pandemische influenzavirus en het optreden van GBS. De data worden tegelijkertijd samengevoegd met gegevens uit andere Europese landen om sneller uitsluitel te geven over een mogelijk verband tussen GBS en vaccins tegen het pandemische influenzavirus.

## LITERATUUR

- 1 Schonberger LB, Bergman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailliau HF. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol.* 1979;110:105-23.
- 2 Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7:939-50.
- 3 Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Ang CW, Groen J, Osterhaus ADME, van der Meché FGA, van Doorn PA. Infections and course of disease in mild forms of Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2002;58:610-4.
- 4 Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110-5.
- 5 Sivadon-Tardy S, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48:48-56.
- 6 Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol.* 2009;169:382-8.
- 7 Tam CC, O'Brien SJ, Rodrigues LC. Influenza, campylobacter and mycoplasma infections, and hospital admissions for Guillain-Barré syndrome, England. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1880-7.
- 8 Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 2008;198:226-33.
- 9 Vellozi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine.* 2009;27:2114-20.
- 10 Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. "Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, Guillain-Barré syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis.* 2009;200:321-8.