



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vaccinations in autoimmune myasthenia gravis

Strijbos, E.

Citation

Strijbos, E. (2020, December 10). *Vaccinations in autoimmune myasthenia gravis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138630>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138630>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138630> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Strijbos, E.

Title: Vaccinations in autoimmune myasthenia gravis

Issue Date: 2020-12-10

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Myasthenia gravis (MG) is een verworven auto-immuunziekte van de neuromusculaire overgang. De initiële trigger voor de start van de productie van de pathogene AChR-antistoffen is onbekend. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 kunnen de AChR-antistoffen al lang aanwezig zijn voordat zich klinische symptomen voordoen. We beschrijven een unieke casus van een jonge vrouw met MG van wie er tot 2 jaar voor het begin van de klinische symptomen, serummonsters beschikbaar waren. In deze serummonsters werd een langzame stijging van de AChR-antistoffen gevonden, voordat er klinische symptomen waren. Onze data suggereert dat de zwangerschap een trigger is geweest voor het klinisch manifest worden van een sluimerende productie van auto-immuun antistoffen, maar de zwangerschap was niet de primaire trigger voor deze productie.

In alle klinische trials zijn goede, gevalideerde, klinische uitkomstmaten van groot belang. Een van deze uitkomstmaten in MG is de 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15). De MG-QoL15-schaal is ontwikkeld om de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven van patiënten met MG te beoordelen. Het doel van deze studie was om de originele Engelse versie in het Nederlands te vertalen en de test-hertest betrouwbaarheid en constructvaliditeit te testen (hoofdstuk 3). Vijftig patiënten met MG werden geïnccludeerd. Test-hertest betrouwbaarheid en interne consistentie werden beoordeeld met behulp van de intra-klasse correlatiecoëfficiënt (ICC) en de Cronbach α . De constructvaliditeit werd beoordeeld door 5, vooraf gedefinieerde hypothesen te testen. Deze hypothesen werden gedefinieerd op basis van eerdere literatuur en de inhoud van de uitkomstmaat. Een goede test-hertest betrouwbaarheid werd bevestigd met een ICC van 0.866. De Cronbach α was 0,93. De vooraf gedefinieerde hypothesen werden in 80% van de gevallen bevestigd, wat wijst op een goede constructvaliditeit. Aangezien de vragenlijst nu in het Nederlands is gevalideerd, kan deze worden gebruikt voor onderzoek in een Nederlandstalige populatie. De MG-QoL15 is ook geschikt voor het monitoren van individuele patiënten in de klinische praktijk (hoofdstuk 3).

Patiënten met een auto-immuunziekte lopen een verhoogd risico op infectie, vanwege hun immunosuppressieve therapie of vanwege de immuun afwijkingen die verband houden met hun ziekte. Daarom wordt patiënten met een auto-immuunziekte, zoals myasthenia gravis (MG), aanbevolen preventieve vaccinaties te gebruiken, met name de griepvaccinatie. Aangezien MG een zeldzame ziekte is, waren er nog geen specifieke onderzoeken naar het effect van vaccinaties bij MG uitgevoerd.

In hoofdstuk 4 hebben we een prospectieve studie beschreven naar de effectiviteit en veiligheid van tetanusrevaccinatie bij patiënten met stabiele MG of het Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS). Het doel van deze studie was om de humorale immuunrespons en veiligheid van een tetanusrevaccinatie bij deze patiënten te onderzoeken. Een tetanusrevaccinatie werd toegediend aan 66 patiënten.

Vóór en 4 weken na revaccinatie werd er bloed en de klinische uitkomstscores afgenomen. Anti-tetanus IgG-totaal, IgG1- en IgG4-titers werden gemeten met een ELISA en ziekte-specifieke antistoffen (AChR, MuSK of VGCC) met een radio-immunoprecipitatieassay. Een historische, gezonde controlegroep werd gebruikt om tetanus-specifieke antistoftiters te vergelijken met die van onze patiënten. Een placebo vaccinatiegroep (zoutoplossing) werd gebruikt om de variabiliteit van klinische uitkomstcores te onderzoeken met een interval van 4 weken.

Bij 60 van de 65 patiënten vonden we een significante toename van de anti-tetanus antistoffen. Thymectomie had geen invloed op deze respons. Patiënten met immunosuppressieve medicatie hadden een significant lagere pre- en posttiter vergeleken met gezonde controles, maar hun respons was nog steeds significant. De titers van ziekte-specifieke antistoffen waren 4 weken na revaccinatie onveranderd. De klinische uitkomstcores toonden geen verergering van de symptomen van de ziekte.

Daarom hebben we geconcludeerd dat een revaccinatie van tetanus bij patiënten met MG of LEMS veilig is en er een significante immuunrespons wordt geïnduceerd, ongeacht hun immunosuppressieve medicatie. We hebben noch immunologische noch klinische relevante exacerbaties waargenomen die verband houden met de revaccinatie van tetanus.

Een klein aantal observationele studies suggereert dat de griepvaccinatie veilig is in MG (1-3) en recent toonde een gerandomiseerde gecontroleerde studie aan dat griepvaccinatie geen invloed heeft op AChR-antistoftiters.

In Nederland wordt de jaarlijkse griepvaccinatie aanbevolen voor alle patiënten met een auto-immuunziekte. In onze persoonlijke ervaring en zoals eerder beschreven, uiten veel patiënten met MG echter de bezorgdheid dat een griepvaccinatie kan leiden tot een verergering van de ziekte en haalt daarom een aanzienlijk aantal geen griepvaccinatie. Dit is jammer, omdat een griepvaccinatie zeer effectief is bij het verminderen van laboratorium-bevestigde influenza, ziekenhuisopnames en het risico op overlijden, vooral bij oudere en kwetsbare patiënten. Dit is relevant, omdat deze leeftijdsgroep de hoogste incidentie van auto-immuun MG heeft. In hoofdstuk 5 beschrijven we onze prospectieve, placebogecontroleerde studie naar griepvaccinatie bij AChR MG. Het doel van deze studie was om de effectiviteit en veiligheid van een griepvaccinatie bij patiënten met AChR MG te onderzoeken. Een griepvaccinatie of placebo werd toegediend aan 47 patiënten met AChR MG. Vóór en 4 weken na toediening werd er bloed afgenomen en de klinische uitkomstcores verkregen. Antistoffen tegen de 3 stammen; A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09, A / Hong Kong / 4801/14 (H3N2) en B / Brisbane / 060/08, werden gemeten met behulp van de hemagglutinatie-inhibitie (HI) -assay en AChR-antistoffen werden gemeten met een radio-immunoprecipitatieassay. Zevenenveertig gezonde controles (HC) werden gevaccineerd met hetzelfde vaccin om antistoffen te vergelijken. Een post-vaccinatie, seroprotectieve titer (HI > 1: 40) werd bereikt bij 89,4% van

de MG-patiënten versus 93,6% bij gezonde controles voor de H3N2-stam, 95,7% versus 97,9% voor de H1N1-stam en 46,8 versus 51% voor de B-stam. Een seroprotectieve titer voor alle drie de stammen werd bereikt in 40,4% (19/47) van de MG-groep en in 51% (24/47) van de HC-groep. Immunosuppressieve medicatie had geen significante invloed op post-geomean titers (GMT). De titers van de AChR-antistoffen waren 4 weken na vaccinatie onveranderd. De klinische uitkomstcores toonden geen verergering van MG-symptomen. Concluderend, de humorale respons op een griepvaccinatie bij patiënten met AChR MG is niet anders dan die bij gezonde personen, zelfs niet bij patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruikten. Griepvaccinatie veroorzaakt geen immunologische of klinische verergering van AChR MG.

In hoofdstuk 6 beschrijven we de cellulaire respons op een tetanusrevaccinatie, gecombineerd met een breed aantal subsets van T- en B-cellen voor en na revaccinatie. De vijftig beschreven patiënten zijn dezelfde als in de studie die de humorale respons na tetanusrevaccinatie in hoofdstuk 4 beschrijft. Vóór en 4 weken na revaccinatie werd er bloed afgenomen. Lymfocytensubsets en B- en T-celdifferentiatiestadia in geïsoleerde, perifere mononucleaire cellen (PBMC) werden onderzocht met flowcytometrie. PBMCs werden in vitro gestimuleerd met TT (0,2 of 20 Lf / ml) en na opname van 3H-thymidine werd een stimulatie-index (SI) > 3,0 beschouwd als bewijs voor door antigeen geïnduceerde proliferatie.

Patiënten vertoonden een significante door tetanus geïnduceerde proliferatieve respons. Lagere pre- en post-vaccinatie-SI werd gevonden bij patiënten met immunosuppressieve medicatie (IM +) in vergelijking met patiënten zonder IM (IM-). Desondanks bereikten beide groepen een significante respons na vaccinatie. TT-revaccinatie had geen invloed op celtellingen van lymfocytsubpopulaties en B- en T-celdifferentiatiestadia. Een voorafgaande thymectomie vertoonde geen effect op lymfocytcompartimenten. IM, in het bijzonder azathioprine, was echter geassocieerd met sterk verlaagde aantallen NK-cellen en B-cellen, maar had geen invloed op de niveaus van anti-TT antistoffen vóór of na hervaccinatie.

In het algemeen hebben we geconcludeerd dat TT-hervaccinatie resulteerde in een toename van de in vitro tetanus-specifieke proliferatieve respons en geen invloed had op de samenstelling van lymfocytcompartimenten. Terwijl thymectomie geen significante invloed had, werd een significant effect van immunosuppressieve medicatie, in het bijzonder azathioprine, dat wil zeggen een afname van het aantal B-cel subsets en NK-cellen gevonden. Dit had echter geen invloed op de IgG-anti-tetanusrespons bij hervaccinatie. Concluderend is tetanus revaccinatie effectief bij volwassen AChR MG-patiënten met stabiele ziekte, ongeacht hun thymectomiestatus en gebruik van immunosuppressieve medicatie.