

Achtergrondinformatie

Natalizumab is een monoklonaal antilichaam dat het aantal relapses bij MS met 68% kan verminderen en het aantal aankleurende laesies met 92% in vergelijking met placebo [1]. Natalizumab wordt voorgeschreven in een vaste dosering van 300mg per 4 weken, bij deze dosering kunnen natalizumab concentraties tot wel 200 dagen na staken van het middel in het bloed detecteerbaar zijn [3].

Natalizumab blokkeert de VLA-4 receptor op lymfocyten waardoor migratie van immuuncellen over de bloedhersensbarrière wordt verhinderd [4]. De mate van VLA4 receptor blokkade is geassocieerd met de natalizumab concentratie die gemeten kan worden in het serum [5]. Significante inflammatoire ziekte activiteit komt terug wanneer de receptor saturatie onder 20% daalt [6]. Dit vindt plaats wanneer de natalizumab concentraties dalen tot onder 1µg/ml [7,8]. Bij een doseerschema natalizumab van 300 mg elke 4 weken varieert de natalizumab dalspiegel tussen 0.1-80µg/ml waarbij het gemiddelde van 25µg/ml ver boven de therapeutische drempel ligt [9]. De meerderheid van de patiënten heeft dus een overmaat aan natalizumab in het lichaam wanneer een volgende dosis gegeven wordt.

Een groot nadeel van natalizumab is het risico op het ontwikkelen van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) [10]. PML is een zeldzame opportunistische demyeliniserende cerebrale infectie veroorzaakt door het John Cunningham (JC) virus. Recent onderzoek laat een reductie van het risico op PML zien bij patiënten die een verlengd natalizumab infusie interval (extended interval) hebben, zoals te zien in de onderstaande tabel 1 [11,12].

Natalizumab doses	PML cases / patients at risk	
	Extended interval	Standard interval
1-12	0 / 1806	0 / 11890
13-24	0 / 1659	3 / 10907 (1/3636)
25-36	0 / 1366	4 / 8608 (1/2152)
37-48	0 / 1080	13 / 6439 (1/495)
49-60	1 / 810	19 / 4801 (1/253)
61-72	1 / 589	15 / 3363 (1/224)

Tabel 1: Data over het ontstaan van PML bij JCV positieve patiënten. De data komt uit een grote database van patiënten die standaard vs. uitgesteld behandeld werden met Natalizumab. Uitgesteld doseren is hier gedefinieerd als ≤15 infusies Natalizumab in de afgelopen 18 maanden (interval ≥5.2 weken). De incidentie van PML is significant afgenomen bij uitgesteld doseren [11].

In 2015 zijn we gestart met een Nederlands multicenter onderzoek, de PDNMS trial. Patiënten die geen ziekte-activiteit hadden in het afgelopen jaar kregen een gepersonaliseerd uitgesteld doseerschema natalizumab. De dalspiegels werden tweemaal bepaald voor infusie van Natalizumab. Bij twee dalspiegels >15µg/ml werd het doseerinterval met een week verlengd. Patiënten kregen elke 3 maanden een klinische evaluatie en MRI scan. Er werden 61 patiënten geïncludeerd die gevolgd

werden gedurende 1 jaar met een extensiefase van 1 jaar. Alle patiënten bleven zonder ziekte-activiteit. Dit was de eerste prospectieve studie naar het uitgesteld doseren van natalizumab. Andere retrospectieve studies waarbij werd gekeken naar uitgesteld doseren van natalizumab lieten ook geen toename van ziekte-activiteit zien [11, 13, 14]. Tijdens een tussentijdse analyse van de NEXT-MS studie bleek dat een lagere dalspiegel geen toename gaf in ziekte activiteit. In een recente gerandomiseerde studie (NOVA-studie) bleek er nauwelijks verschil in effectiviteit tussen een behandeling met natalizumab elke 4 weken en elke 6 weken [15]. Met een op maat gedoseerde natalizumab behandeling kan het behandelingschema verder verlengd worden dan elke 6 weken bij ongeveer 37% van de patiënten.

Gepersonaliseerd uitgesteld doseren van natalizumab heeft verschillende doelen. Het stelt de biologische behoeften van de patiënt centraal waarbij de gezondheidszorg efficiënter gebruikt wordt met minder gebruik van dure medicatie. Daarbij hoeft de patiënt mogelijk minder vaak naar het ziekenhuis en vermindert het risico op PML.