

Evaluatie van de richtlijnadherentie en farmacotherapie bij gebruik van natalizumab door MS-patiënten

D. Mitrovic ^{a*}, J.W. From ^b, R. Duyff ^c en W. van Steenbergen ^c

^a Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog/promovendus, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

^b Stagiair Farmacie, Faculteit Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Neuroloog/MS-specialist, Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen.

* Correspondentie: darko.mitrovic@tjongerschans.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Mitrovic D, From JW, Duyff R, van Steenbergen W. Evaluatie van de richtlijnadherentie en farmacotherapie bij gebruik van natalizumab door MS-patiënten. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1733.

KERNPUNTEN

- In wisselende mate wordt voldaan aan de behandelrichtlijnen van natalizumab.
- Individuele omstandigheden en veranderde inzichten wat betreft risico's lijken hierbij een belangrijke rol te spelen.
- Met name op het gebied van indicaties, anti-natalizumabbepalingen en overwegingen bij het staken van de behandeling is onduidelijkheid aanwezig.
- Het aanpassen van de richtlijnen aan de huidige inzichten en het implementeren van *direct patient outcome monitoring* in het EPD kan de behandeling met natalizumab faciliteren.

ABSTRACT

Evaluation of guideline adherence and disease progression in MS patients using natalizumab

Background

Natalizumab is registered for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) and is associated with several risks and high costs requiring adequate monitoring.

Objective

To identify possible bottlenecks in the treatment with natalizumab of patients with RRMS in clinical practice by determining the guideline adherence and pharmacotherapy.

Design and methods

We carried out a descriptive retrospective study with information retrieved from medical records. Patients were included when they received at least one dose of natalizumab between January 2013 and January 2019. Adherence to the guidelines regarding the initiation, evaluation, and discontinuation of natalizumab treatment was determined. Disease progression was determined by mapping Kaplan-Meier curves of several clinical parameters.

Results

26 patients were included in the study. The guideline adherence varied strongly. Only 48% of the patients met the strict treatment indications of natalizumab. MRI scans and anti-JCV assays were conducted according to the guidelines. Quarterly outpatient check-ups were only conducted for half of the patients. Determination of antibodies against natalizumab was carried out in one-third of eligible patients. 87,5% of the patients who discontinued natalizumab did so because of a high PML-risk. However, one-third of the patients who continued natalizumab treatment also had a high PML-risk. The development of secondary progressive MS and high disease activity during treatment did not seem to lead to discontinuation of treatment.

Conclusion

Clarification of the current guidelines and implementation of direct patient outcome monitoring could increase guideline adherence and facilitate natalizumab treatment.

INLEIDING

Multiplesclerose (MS) is een neurologische aandoening waarbij het myelineweefsel in het centraal zenuwstelsel en het ruggenmerg wordt beschadigd ten gevolge van een auto-immuunreactie. Dit proces leidt tot een afname van de zenuwgeleiding en veroorzaakt uiteindelijk axonale degeneratie, met neurologische uitvalsverschijnselen als gevolg. De meeste MS-patiënten hebben de *relapsing remitting*-vorm van MS – RRMS –, waarbij aanvankelijk neurologische uitval optreedt, gevolgd door perioden van herstel. RRMS kan na verloop van tijd overgaan in de secundair progressieve vorm: SPMS. Hierbij is naast de MS-exacerbaties sprake van een geleidelijke progressie van chronische klachten [1,2].

Natalizumab (Tysabri) is een immunosuppressivum dat in de tweedelijnszorg bij RRMS kan worden toegepast. Het blokkeert de transmigratie van leukocyten naar het hersenweefsel en remt op deze manier het ontstaan van de voor MS typerende ontstekingshaarden in de hersenen. Natalizumab wordt doorgaans elke vier weken via intraveneuze infusie toegediend [3,4].

Hoewel natalizumab positieve effecten heeft op het ziektebeloop van MS [5-8], heeft de behandeling ook enkele nadelen. Natalizumab verhoogt onder andere het risico op het ontstaan van opportunistische infecties, waaronder progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Dit is een relatief zeldzame herseninfectie die kan leiden tot ernstige complicaties waaronder overlijden. Onder meer de behandelduur van natalizumab, het (eerdere) gebruik van immunosuppressiva en de aanwezigheid van antilichamen tegen het John Cunningham-virus (JCV) worden gebruikt om tijdens de behandeling voortdurend het risico op PML te monitoren [9].

Verder kan antilichaamvorming tegen natalizumab leiden tot een verminderde behandel-effectiviteit [2,3], en gaat de behandeling gepaard met hoge kosten. Eén kuur kost gemiddeld rond de € 1700, wat neerkomt op ruim € 22.000 per patiënt per jaar, exclusief de kosten van alle additionele zorg die nodig is (onder andere opname op de dagbehandeling, anti-JCV-bepalingen, MRI-scans en policonroles) [4].

In het kader van de patiëntveiligheid, behandel-effectiviteit en de zorgkosten is het daarom belangrijk om de behandeling met natalizumab zorgvuldig te monitoren. Richtlijnen en interne protocollen bieden zorgverleners hierbij ondersteuning [2-4,9]. Gezien de ernst en com-

plexiteit van het ziektebeeld is echter een gepersonaliseerde aanpak per patiënt vereist. Het is daarom waardevol om in kaart te brengen hoe de richtlijnen in de praktijk worden toegepast bij patiënten die natalizumab gebruiken en op die manier mogelijke knelpunten te lokaliseren.

In dit onderzoek zal worden gekeken naar de mate waarin wordt gehandeld conform criteria die benoemd staan in de richtlijnen bij het starten, evalueren en staken van natalizumab bij patiënten met RRMS. Daarnaast zal ook het ziektebeloop van MS tijdens de behandeling met natalizumab in kaart worden gebracht.

METHODEN

STUDIEOPZET EN -POPULATIE

De opzet van dit onderzoek is beschrijvend en retrospectief van aard. Het is uitgevoerd in het Ziekenhuis Tjongerschans te Heerenveen. Patiënten zijn geïncludeerd wanneer ze tussen 1 januari 2013 en 1 januari 2019 ten minste één gift natalizumab hebben gekregen en tussen de 18 en 64 jaar oud waren op het moment dat ze met dit middel startten. Patiënten zijn bij de analyse van de start- en evaluatiecriteria afzonderlijk geëxcludeerd als onvoldoende informatie beschikbaar was over de ziekteactiviteit bij het starten en als de gebruiksperiode van natalizumab korter was dan een jaar.

GEGEVENSVERZAMELING

De gegevens zijn verzameld uit het elektronisch patiëntendossier (EPD) van het ziekenhuis. De basiskarakteristieken van de patiënten die werden verzameld zijn: het geslacht, de leeftijd bij start van natalizumab, de ziekte-duur van MS bij start van natalizumab, de behandelduur van natalizumab, het aantal gestopte patiënten, het aantal patiënten met een behandelonderbreking en gebruik van MS-middelen voor start en na stop van natalizumab. Verder zijn datasets aangelegd met onder andere start- en stopredenen van natalizumab, relevante medicatiehistorie, poliklinische visites, anti-JCV-bepalingen, MRI-scans, MS-exacerbaties/schubs (plotseling optreden van klinische achteruitgang), bijwerkingen, SPMS-ontwikkeling en dosisintervalverlengingen van natalizumab. Toestemming is verkregen van de lokale Medisch Ethische Toetsingscommissie voor de uitvoering van dit (niet-WMO-plichtige) onderzoek.

UITKOMSTMATEN EN GEGEVENSANALYSE

Met behulp van de gegevens in bovengenoemde datasets werd de praktijksituatie getoetst aan de hand van het lokale multipele sclerose-protocol – voor 2012 – en de richtlijn Multipele sclerose van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) – na 2012 [2,9-11]. Er werd onderscheid gemaakt tussen criteria betreffende de indicatie, diagnostiek, evaluatie en het stoppen. De evaluatiecriteria werden alleen getoetst over de periode van 1 januari 2013 tot en met 1 januari 2019. Een overzicht van de in dit onderzoek gebruikte criteria is terug te vinden in tabel 1.

Er is geen verschil in richtlijn van NVN en het lokale multipele sclerose-protocol behalve het feit dat JCV-bepalingen eind 2012 beschikbaar zijn gekomen en deze in het NVN-protocol zijn opgenomen. Om deze reden worden deze protocollen als gelijkwaardig beschouwd. Daarnaast vermeldt het NVN-protocol in tegenstelling tot het lokale protocol niets over voorwaardelijke evaluatie en waarom een behandeling gestaakt zou moeten worden. Deze criteria zijn na 2012 nog steeds gebruikt in het lokale protocol (tabel 1) als aanvulling op de NVN MS-richtlijn. Bij richtlijnen die een periodieke herhaling vereisen wordt bij de toetsing

TABEL 1 VERSCHILLENDE CRITERIA VOOR BEHANDELING MET NATALIZUMAB

Criteria conform richtlijn Multipele sclerose van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie *

Start (indicatie)

- zeer actieve RRMS ondanks een volledige en geschikte behandeling met ten minste één ZMT
 - ≥ 1 klinische exacerbatie in het afgelopen jaar
 - ten minste één door gadolinium aankleurende laesie of een toename in T2-laesies (bij in totaal > 9 T2-laesies) op een recente MRI-scan tijdens gebruik van een andere ZMT
- snel ontwikkelende ernstige RRMS
 - ≥ 2 invaliderende exacerbaties in het afgelopen jaar
 - ten minste één door gadolinium aankleurende laesie of een significante toename van T2-laesies

Start (diagnostiek)

- beschikbaarheid uitslag MRI-scan niet ouder dan drie maanden
- beschikbaarheid uitslag JCV-antilichamenbepaling voor start †
- voorlichting patiënt over voordelen en risico's van de behandeling voor start

Evaluatie (algemeen)

- minimaal elke drie maanden poliklinische controle
- minimaal elk jaar een MRI-scan met inventarisatie van afwijkingen
- na twee jaar behandeling patiëntvoorlichting over de behandelrisico's

Criteria conform MS-protocol Ziekenhuis Tjongerschans (aanvullend op NVN MS-richtlijn)

Evaluatie (voorwaardelijk)

- bij anti-JCV-negatieve patiënten: minimaal elke zes maanden een anti-JCV-bepaling
- bij verminderde werkzaamheid (≥ 2 exacerbaties) of infusiegerelateerde bijwerkingen na zes maanden behandeling, antilichamen tegen natalizumab bepalen
- bij hoog risico op PML (positieve anti-JCV-uitslag + behandelduur > 2 jaar + eerdere behandeling met immunosuppressiva, of anti-JCV-index $> 1,5$ + behandelduur > 2 jaar), minimaal elke drie tot zes maanden een MRI-scan met inventarisatie van afwijkingen

Staken

- optreden ernstige bijwerking (bijvoorbeeld PML, leverfalen of overgevoeligheidsreactie)
- persisterende positieve uitslag voor antilichamen tegen natalizumab (twee positieve testen met een interval van ten minste zes weken)
- diagnose SPMS
- uitblijven therapeutisch voordeel na zes maanden ‡
- hoog risico op PML bij einde follow-up ‡

RRMS: relapsing-remitting multipele sclerose, ZMT: ziektemodificerende therapie, MRI: *magnetic resonance imaging*, JCV: John Cunningham-virus, NVN: Nederlandse Vereniging voor Neurologie, PML: progressieve multifocale leuko-encefalopathie, SPMS: secundair progressieve MS.

* Er is geen verschil tussen de richtlijn van de NVN en het MS-protocol van het Ziekenhuis Tjongerschans anders dan dat de JCV-test sinds 2012 beschikbaar is gekomen.

† De JCV-test is pas vanaf 2012 beschikbaar op de markt en vanaf 2012 opgenomen in beide protocollen.

‡ Geen harde stopindicaties: rekening houden met individuele omstandigheden en wensen van de patiënt.

TABEL 2 BASISKARAKTERISTIEKEN VAN DE PATIËNTENPOPULATIE (N= 26)

Basiskarakteristieken	Aantal (%)
Geslacht, vrouw	20 (77)
Gemiddelde leeftijd bij start natalizumab, jaren \pm SD	35 \pm 9
Gemiddelde gebruiksduur natalizumab, jaren \pm SD	5,6 \pm 2,9
Gemiddelde ziekteduur MS bij start natalizumab, jaren \pm SD	3,3 \pm 2,6
Natalizumab gestopt	8 (31)
Natalizumab onderbroken	3 (12)
Gebruik MS-middel voor start natalizumab	
• interferon bèta 1a	14 (54)
• glatirameer	4 (15)
• dimethylfumaraat	3 (12)
• fingolimod	2 (8)
• geen medicatie	3 (12)
Gebruik MS-middel na stop natalizumab	
• fingolimod	4 (15)
• dimethylfumaraat	3 (12)
• cladribine	1 (4)
• geen medicatie	18 (69)

SD: standaarddeviatie.

gebruik gemaakt van gemiddelden over de desbetreffende periode met een marge van \pm 10%.

Tot slot wordt het behandelverloop vanaf de start van natalizumab weergegeven door middel van Kaplan-Meiercurves. Hierbij werd gekeken naar de tijd tot stoppen van natalizumab, tijd tot eerste MS-exacerbatie, tijd tot eerste positieve anti-JCV-bepaling en tijd tot eerste toe- en afname van MRI-laesies. Voor de gegevensanalyse werd gebruik gemaakt van Microsoft Excel en IBM SPSS Statistics 25.

RESULTATEN

In totaal voldeden 26 patiënten aan de algemene inclusiecriteria. Het merendeel van de patiënten was vrouw (77%), en de gemiddelde leeftijd bij het starten van natalizumab was 35 jaar. Gemiddeld genomen begonnen patiënten 3,3 jaar na de diagnose MS met dit middel. De meeste patiënten (89%) gebruikten voor natalizumab een andere ziektemodificerende therapie (ZMT). In meer dan de helft van de gevallen ging dit om interferon bèta 1a. Er zijn in totaal acht patiënten (31%) tijdens de

studieperiode overgestapt naar een andere ZMT. Een overstap naar fingolimod kwam hierbij het meeste voor. Een overzicht van alle basiskarakteristieken is weergegeven in tabel 2.

In tabel 3 is weergegeven in welke mate de NVN-richtlijn ten aanzien van natalizumab is gevolgd. Eén patiënt is vanwege een gebrek aan informatie geëxcludeerd bij het toetsen van de startcriteria. Bij twaalf patiënten (48%) is strikt volgens de gedefinieerde behandelindicaties met natalizumab gestart. Bij tien van de dertien overgebleven patiënten (77%) werd nog gedeeltelijk voldaan aan deze criteria vanwege een enigszins actieve vorm van RRMS. Uiteindelijk betekent dit dat bij 88% van de patiënten een verslechtering van het ziektebeeld de aanleiding is geweest tot het starten van natalizumab. De drie laatste patiënten voldeden niet aan de criteria; twee van hen (8%) hadden al SPMS bij het starten van de behandeling en één (4%) was gestart na een anafylactische reactie op een andere ZMT.

Wat verder opvalt is dat bij ongeveer de helft van de patiënten een anti-JCV-bepaling is uitgevoerd voor de start van natalizumab. Deze test is echter pas in 2012

geïntroduceerd. Van de twaalf patiënten die hierna zijn gestart zijn er elf (92%) vooraf getest op JCV-antilichamen. Voor het toetsen van de algemene evaluatiecriteria zijn enkele patiënten geëxcludeerd op basis van een te korte gebruiksperiode van natalizumab. De helft van de patiënten werd minstens driemaandelijks door de neuroloog gecontroleerd op de polikliniek, en bij 47,6% van de patiënten is in het patiëntendossier vastgelegd dat ze na twee jaar behandeling opnieuw zijn geïnformeerd over

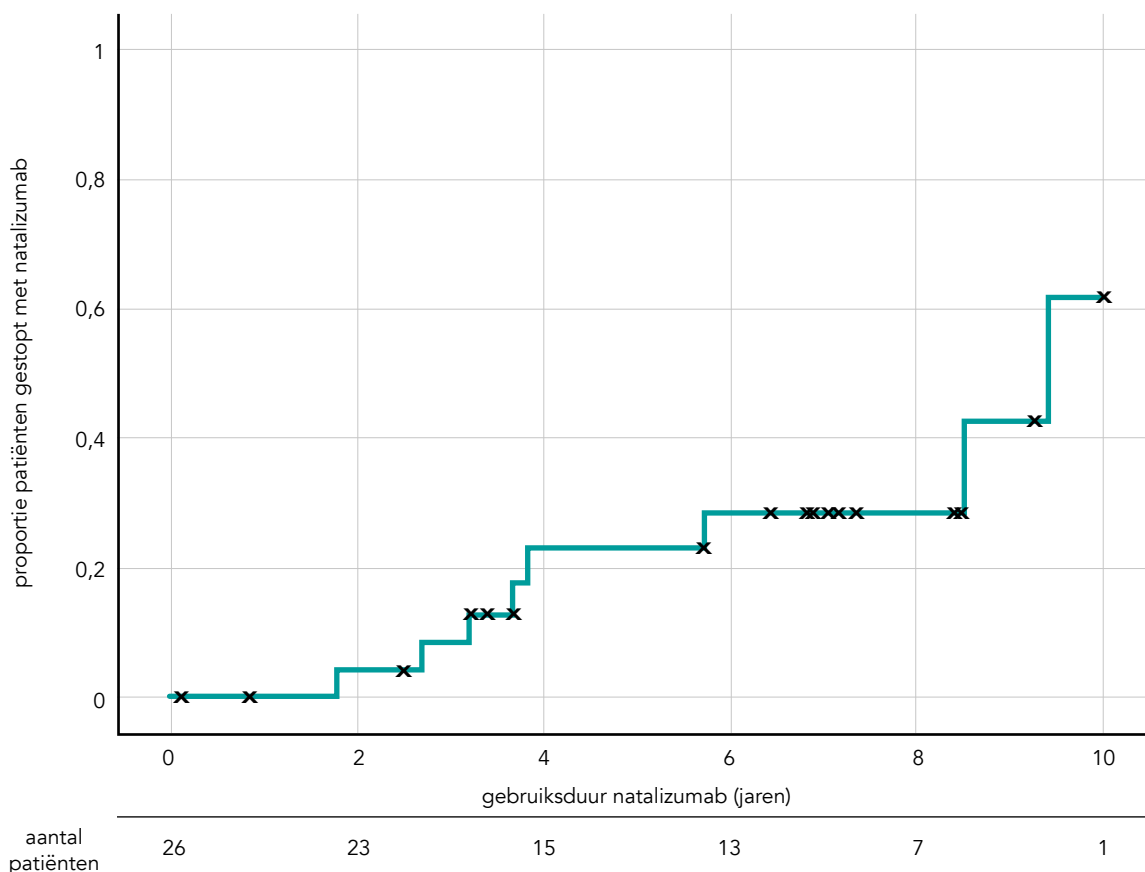
de behandelrisico's. Alle patiënten met een negatieve anti-JCV-status ondergingen minstens elk halfjaar een anti-JCV-bepaling, en alle patiënten met een hoog risico op PML hebben minstens elk halfjaar een hersen-MRI gehad. Van de zes patiënten die tijdens het gebruik van natalizumab ten minste twee MS-exacerbaties of een infusiegerelateerde bijwerking hebben gehad, zijn er slechts twee (33%) getest op antilichamen tegen natalizumab.

TABEL 3
AANTAL PATIËNTEN DAT VOLDOET AAN DE CRITERIA VOOR NATALIZUMAB

Conform richtlijn Multipelle sclerose van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie	Aantal patiënten dat voldoet (%)
Start behandeling (indicatie), n = 25	
<ul style="list-style-type: none"> • zeer actieve RRMS ondanks een volledige en geschikte behandeling met ten minste één ZMT • snel ontwikkelende ernstige RRMS • totaal dat voldoet aan gedefinieerde indicaties 	11 (44) 8 (32) 12 (48)
Start behandeling (diagnostiek), n = 25	
<ul style="list-style-type: none"> • recente MRI beschikbaar (< 3 maanden) • anti-JCV-bepaling uitgevoerd (n = 12) * • voorlichting gegeven over behandeling 	24 (96) 11 (92) 22 (88)
Evaluatie behandeling (algemeen)	
<ul style="list-style-type: none"> • driemaandelijks controle polikliniek (n = 22) • jaarlijkse MRI-scan (n = 22) • herhaalde voorlichting na twee jaar behandeling (n = 21) 	11 (50) 18 (81) 10 (47)
Conform MS-protocol Ziekenhuis Tjongerschans (aanvullend op NVN MS-richtlijn)	
Evaluatie behandeling (voorwaardelijk)	
<ul style="list-style-type: none"> • halfjaarlijkse anti-JCV-bepaling bij anti-JCV-negatieve patiënten (n = 14) • MRI-scan elke drie tot zes maanden bij hoog risico op PML (n = 12) • natalizumab-antilichamenbepaling bij exacerbaties of infusiegerelateerde bijwerkingen na zes maanden behandeling (n = 6) 	14 (100) 12 (100) 2 (33)
Staken behandeling (stoppers, n = 8)	
<ul style="list-style-type: none"> • ernstige bijwerking opgetreden • persisterende aanwezigheid natalizumab-antilichamen • SPMS gediagnosticeerd • na zes maanden geen voordeel van behandeling • hoog risico op PML • praktische problemen 	0 (0) 0 (0) 2 (25) 0 (0) 7 (88) 1 (13)
Staken behandeling (doorgebruikers, n = 18)	
<ul style="list-style-type: none"> • ernstige bijwerking opgetreden • persisterende aanwezigheid natalizumab-antilichamen • SPMS gediagnosticeerd • na zes maanden geen voordeel van behandeling • hoog risico op PML • praktische problemen 	0 (0) 0 (0) 3 (17) 0 (0) 6 (33) 0 (0)

RRMS: relapsing-remitting multipelle sclerose, ZMT: ziektemodificerende therapie, MRI: *magnetic resonance imaging*, JCV: John Cunningham-virus, NVN: Nederlandse Vereniging voor Neurologie, PML: progressieve multifocale leuko-encefalopathie, SPMS: secundair progressieve MS.
* Enkel patiënten vanaf 2012 tellen mee, omdat de JCV-test pas toen beschikbaar is gekomen en in de richtlijnen is opgenomen.

FIGUUR 1 KAPLAN-MEIERCURVE VAN DE TIJD TOT HET STAKEN VAN NATALIZUMAB



Bij zeven van de acht patiënten (88%) die met natalizumab zijn gestopt werd een hoog PML-risico genoemd als stopreden. Twee van deze patiënten hadden op dat moment bovendien SPMS, maar dit werd niet als meewegende factor voor het staken genoemd. Eén patiënt (13%) is gestopt vanwege problemen bij het aanprikken van het infuus. Van de achttien patiënten die niet met de behandeling zijn gestopt was er bij drie (17%) sprake van SPMS.

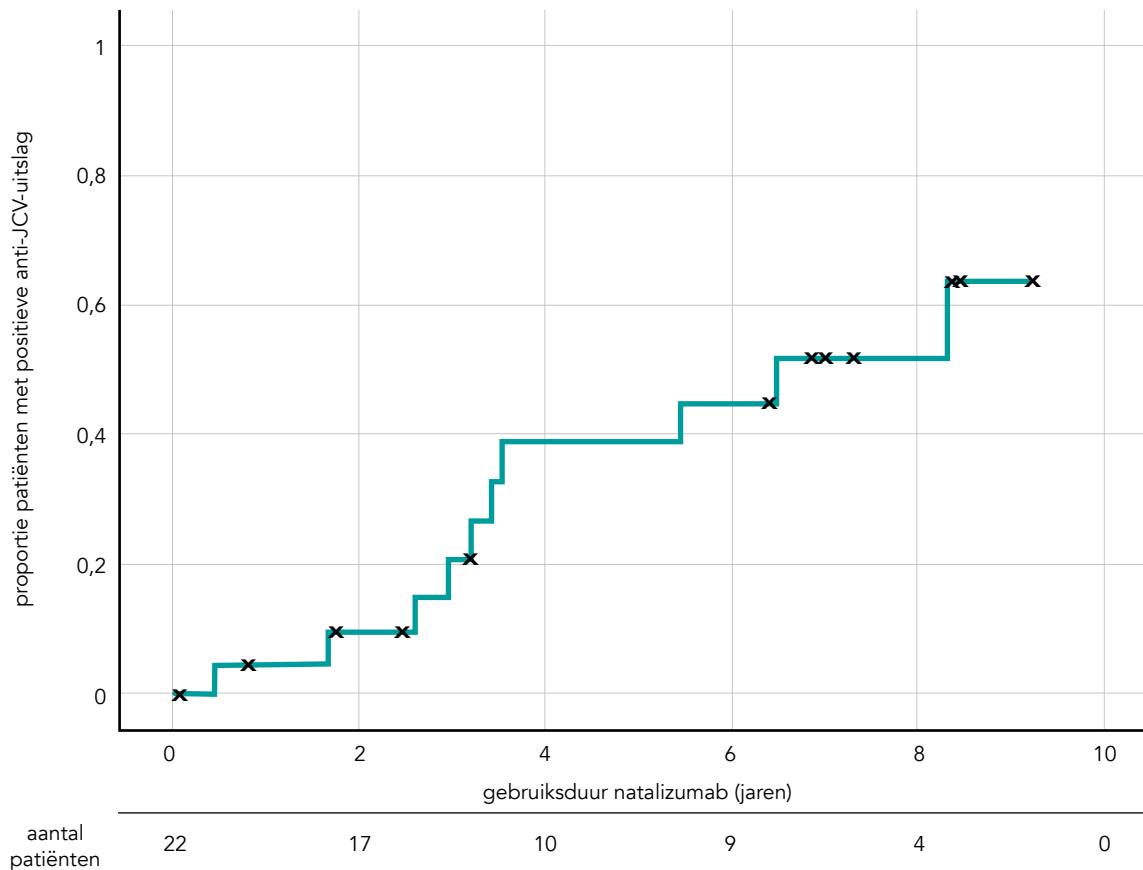
Verder hadden zes (33%) van de doorgebruikers een hoog risico op het ontwikkelen van PML. Bij vier van hen (67%) is ervoor gekozen om het dosisinterval van natalizumab te verlengen, naar gemiddeld 7,3 weken. Bij twee patiënten is het dosisinterval na enige tijd

weer teruggebracht naar vier weken in verband met een verergering van de MS-klachten.

In figuur 1 is de Kaplan-Meiercurve weergegeven waarbij de gebruiksduur van natalizumab is uitgezet tegen het deel van de patiënten dat met dit middel is gestopt. Uit de figuur blijkt dat na 9,4 jaar de kans 50% is dat een patiënt is gestopt met natalizumab. Deze kans bevindt zich echter onder de 30% tot en met een gebruiksperiode van 8,5 jaar.

Eenzelfde figuur is gemaakt voor de tijd tot de eerste positieve anti-JCV-bepaling (figuur 2). Vier patiënten (15%) waren al anti-JCV-positief voor de start van natalizumab. Na 6,5 jaar gebruik is de kans 50% dat ten minste één anti-JCV-bepaling positief is uitgevallen bij een pa-

FIGUUR 2 KAPLAN-MEIERCURVE VAN DE TIJD TOT EERSTE POSITIEVE ANTI-JCV-STATUS SINDE DE START VAN NATALIZUMAB



JCV: John Cunningham-virus.

tiënt. Tussen de twee en vier behandeljaren neemt deze kans het meest toe met een stijging van 10% naar 39%. In totaal zijn 26 exacerbaties opgetreden, wat neerkomt op gemiddeld 0,17 exacerbaties per patiënt per jaar. Van de veertien patiënten die een exacerbatie hebben gehad was dit bij tien (71%) slechts eenmalig het geval. Figuur 3 geeft de tijd tot de eerste MS-exacerbatie sinds de start van natalizumab weer. Hieruit komt naar voren dat de kans dat een patiënt een MS-exacerbatie heeft gehad na 4,5 jaar gebruik van natalizumab 50% bedraagt. Met name aan het begin van de therapie stijgt dit risico; na 2 jaar gebruik van natalizumab is deze kans al 37%. Er zijn in totaal 245 MRI-scans gemaakt bij 25 patiënten.

In figuur 4 is weergegeven in hoeverre bij deze scans sprake was van een afname, toename of ongewijzigd beeld. Bij respectievelijk 7% en 5% van alle MRI-scans was sprake van een af- dan wel toename van laesies. Bij 88% van de scans werd een ongewijzigd beeld vastgesteld.

BESCHOUWING

Voor zover bekend is dit het eerste onderzoek waarbij is gekeken naar de naleving van de behandelcriteria van natalizumab. Uit de resultaten blijkt dat in wisselende mate wordt voldaan aan deze richtlijnen. De startcriteria worden het minst nageleefd. Er zijn hier-

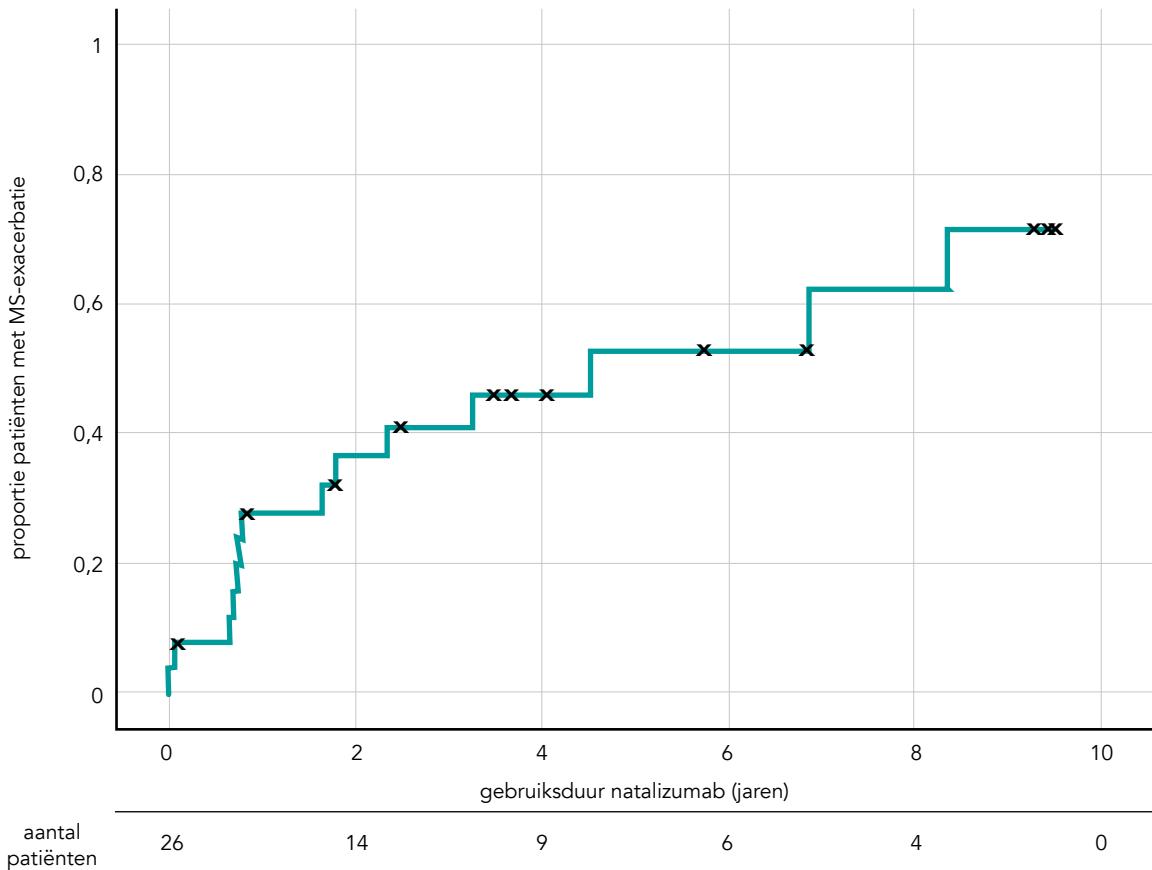
voor verschillende verklaringen mogelijk. Ten eerste lijkt het erop dat de neurologen inschatten dat patiënten die slechts gedeeltelijk voldoen aan de indicaties eveneens baat kunnen hebben bij een behandeling met natalizumab. Dit gaat bijvoorbeeld om patiënten met radiologische progressie maar zonder duidelijke exacerbaties en vice versa.

Ten tweede geven niet alle richtlijnen een nadere definitie van zeer actieve RRMS bij gebruik van ten minste één ZMT, waardoor de indicaties wellicht ruimer worden geïnterpreteerd [3,4,10]. Er zou kunnen worden gesteld dat deze ruime interpretatie ongewenst is vanwege de behandelrisico's en -kosten, maar het is te betwijfelen of

het trekken van een harde grens het beste resultaat voor de patiënt zal opleveren als de ziekte instabiel is onder eerstelijnsmedicatie. Uit recente onderzoeken blijkt bijvoorbeeld dat het eerder initiëren van tweedelijns therapie, zoals natalizumab, positieve effecten kan hebben op de ziekteprogressie [6,7,12]. Het heeft dan ook de voorkeur om de behandeling af te stemmen op de individuele omstandigheden van de patiënt, waarbij de richtlijnen ondersteuning bieden [2,13].

Startcriteria die betrekking hebben op de diagnostiek worden beter nageleefd. Bij vrijwel alle patiënten was voorafgaand aan de behandeling een recente MRI beschikbaar en is informatie verstrekt over de voordelen

FIGUUR 3 KAPLAN-MEIERCURVE VAN DE TIJD TOT EERSTE MS-EXACERBATIE SINDS DE START VAN NATALIZUMAB



MS: multipale sclerose.

en risico's van natalizumab. In eerste instantie lijkt er niet goed te worden voldaan aan de anti-JCV-bepalingen voor de start van natalizumab. Dit komt echter doordat een deel van de patiënten is gestart voordat deze test in 2012 beschikbaar kwam [2,14]. Bij patiënten die hierna zijn gestart werd wel voldaan aan deze richtlijn.

Bij de evaluatiecriteria zijn sterke verschillen zichtbaar in de richtlijnadherentie. De jaarlijkse MRI-scan wordt bij het overgrote deel van de patiënten wel uitgevoerd, maar de driemaandelijke poliklinische controles hebben slechts bij de helft van de patiënten plaatsgevonden. Een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de neurologen niet de noodzaak zagen om stabiele patiënten zonder verdere klachten met deze frequentie op de polikliniek te laten komen. Alle patiënten werden echter minimaal twee keer per jaar door de neuroloog gezien en konden laagdrempelig op consult komen bij nieuwe of verergerde klachten. Het is daarom niet aannemelijk dat de lage navolging van deze richtlijn in de huidige patiëntenpopulatie nadelige gevolgen zal hebben.

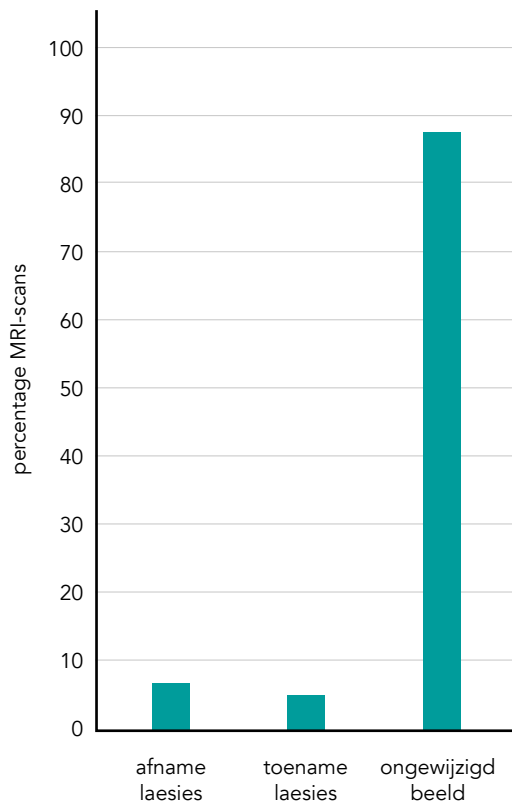
Ook de voorlichting van patiënten na twee jaar gebruik van natalizumab lijkt weinig plaats te vinden. Het is echter niet te achterhalen of de adherentie daadwerkelijk zo laag is, of dat deze informatie simpelweg niet altijd expliciet in het patiëntendossier wordt genoteerd. Het is hoe dan ook belangrijk om de patiënt op de hoogte te houden van de risico's die natalizumab met zich mee kan brengen.

De richtlijnen die betrekking hebben op het PML-risico worden goed gevolgd: alle patiënten met een negatieve anti-JCV-status werden halfjaarlijks opnieuw getest, en bij alle patiënten met een hoog PML-risico werd minimaal elk half jaar een nieuwe MRI-scan gemaakt.

De controle op antilichamen tegen natalizumab werd daarentegen nauwelijks uitgevoerd. Wellicht zijn de neurologen zich niet bewust van de toepassing van deze bepaling of zijn de richtlijnen te onduidelijk. Adequate informatieverstrekking aan neurologen over deze bepaling zou daarom zinvol kunnen zijn om ineffectieve behandelingen en bijwerkingen tegen te gaan.

Wat bij de stopcriteria naar voren komt is dat het ontwikkelen van een hoog risico op PML bij veruit de meeste patiënten de reden was voor het staken van natalizumab. Deze bevinding komt overeen met de resultaten van een Italiaans onderzoek naar het wisselen van MS-medicatie [15]. Opmerkelijk is dat een

FIGUUR 4 PERCENTAGE VAN MRI-SCANS MET AFNAME, TOENAME EN ONGEWIJZIGD BEELD VAN HERSENLAESIES



MRI: *magnetic resonance imaging*.

deel van de patiënten met een hoog PML-risico wel gewoon doorgaat met de behandeling onder intensievere MRI-monitoring. Bij sommige van deze patiënten is daarnaast nog gekozen voor het verlengen van het dosisinterval van natalizumab. Het is onduidelijk welke factoren een rol spelen bij de beleidsvoering rondom een hoog PML-risico. De richtlijnen geven enkel aan dat de voordelen van de behandeling moeten worden afgewogen tegen de risico's. Het is daarom aannemelijk dat het beleid van de neuroloog en individuele omstandigheden van de patiënt hierbij een doorslaggevende rol spelen. Het ontbreken van een duidelijke richtlijn kan zorgen voor een wisselend beleid bij vergelijkbare patiënten.

In het kader van de uniformiteit van de patiëntenzorg is het daarom wenselijk om duidelijke afspraken te maken over het beleid rondom een hoog PML-risico, en de rol die dosis-intervalverlenging hierbij speelt. Onderzoek toont aan dat dit laatste de behandel-effectiviteit niet beïnvloedt, maar het effect hiervan op het PML-risico is nog onbekend [16-18]. Er is ook meer duidelijkheid nodig over het beleid rondom SPMS aangezien dit voor de neurologen geen reden leek te zijn voor het staken van natalizumab, terwijl het effect van dit middel bij SPMS voornamelijk beperkt lijkt [19-21].

Tot slot is gekeken naar het ziekte- en behandelbeloop bij natalizumab. Deze gegevens bevestigen eveneens dat het risico op PML een grote rol speelt bij de behandeling. Patiënten stoppen namelijk vooral na het tweede behandeljaar, wat ook in een ander onderzoek werd gezien [15]. Dit kan worden verklaard door het feit dat een behandelduur langer dan twee jaar als risicofactor voor PML wordt gezien [9]. Wat hiermee samenhangt is de toenemende kans op een positieve anti-JCV-bepaling tussen het tweede en vierde behandeljaar. Dit kan echter ook gedeeltelijk verklaard worden door een intensievere anti-JCV-monitoring vanaf het tweede behandeljaar en het pas in 2012 beschikbaar komen van deze test.

Verder lijken exacerbaties of radiologische progressie tijdens de behandeling geen aanleiding te zijn om te stoppen met natalizumab. Waarschijnlijk komt dit doordat het optreden van deze gebeurtenissen bij de meeste patiënten slechts eenmalig plaatsvindt. Natalizumab is namelijk een tweedelijnsmiddel dat vaak in een later stadium wordt toegepast bij patiënten met een onrustig klinisch beeld, waardoor enige terugval vaak onvermijdelijk is.

De NVN werkt momenteel aan een herziening van hun MS-richtlijn. Wellicht zal de herziene richtlijn meer duidelijkheid geven over de hierboven genoemde onduidelijkheden. Wat ook kan helpen is het invoeren van *direct patient outcome monitoring* in het EPD bij het gebruik van natalizumab. Er zijn namelijk veel parameters betrokken bij deze behandeling die momenteel

verspreid staan over het gehele dossier, wat het lastig maakt om een goed overzicht te houden. Door de relevante informatie samen te brengen op één plek krijgen neurologen een gestandaardiseerd inzicht in de behandeling van de patiënt, hetgeen de uniformiteit van de patiëntenzorg ten goede kan komen. Een eerste conceptversie van dit overzicht is te vinden in appendix A; beschikbaar als PDF op NPFO.nl.

Dit onderzoek heeft nieuwe inzichten gegeven in de verschillende aspecten van de behandeling met natalizumab en de knelpunten die hier momenteel bij aanwezig zijn. De studie kent echter ook enkele beperkingen. Door de retrospectieve opzet is het onderzoek uitgevoerd aan de hand van de vooraf vastgelegde gegevens in de patiëntendossiers, waarin soms informatie ontbrak. Verder is de patiëntenpopulatie klein en afkomstig uit één behandelcentrum. Bovendien hangt de richtlijn-adherentie naar verwachting sterk af van het individuele beleid van neurologen en ziekenhuizen, hetgeen onderling ook kan verschillen.

CONCLUSIE

Er wordt in wisselende mate voldaan aan de behandelrichtlijnen van natalizumab. De individuele omstandigheden van de patiënt spelen hierbij naar verwachting een belangrijke rol. Er lijken momenteel vooral onduidelijkheden te bestaan rondom de toepassing van de startcriteria, het bepalen van antilichamen tegen natalizumab en de overwegingen rondom het staken van de behandeling. Om uniformiteit van de patiëntenzorg te waarborgen, is het belangrijk duidelijke afspraken te maken over het beleid rondom deze zaken. Wellicht zal de herziening van de NVN-richtlijn hierbij uitkomst bieden. Daarnaast kan worden gekeken naar het opzetten van *direct patient outcome monitoring* in het EPD om de behandeling met natalizumab verder te verduidelijken. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.



Zelf een wetenschappelijk artikel publiceren
in het NPFO? Neem contact op met de
NPFO-redactie via npfo@npfo.nl.