

Blokkade van adhesiemoleculen als nieuwe therapie voor multipale sclerose

T.A.M. Siepman en R.Q. Hintzen

Bij de behandeling van multipale sclerose is er de afgelopen jaren veel aandacht geweest voor blokkade van adhesiemoleculen als nieuwe therapie.

Natalizumab is een monoklonale antistof die gericht is tegen het adhesiemolecuul VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$ integrine), dat aanwezig is op lymfocyten en monocytten. Door blokkade van dit adhesiemolecuul wordt binding van lymfocyten en monocytten aan de VCAM-1-receptor op endotheel voorkomen, waardoor passage van de bloed-hersenbarrière belemmerd wordt.

Klinische trials met natalizumab (Tysabri) laten een sterke afname van het aantal exacerbaties en MRI-afwijkingen zien. Nadat bekend is geworden dat bij drie patiënten progressieve multifocale leuko-encefalopathie ontstond, is de toediening van natalizumab echter opgeschort.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:136-42)

Inleiding

Het menselijke afweersysteem is in staat om overal in het lichaam potentieel gevaarlijke microben te detecteren en te neutraliseren. Om dit te bereiken moeten cellen van het immuunsysteem in staat zijn om diep in de weefsels en organen door te dringen. De verschillende delen van het lichaam gebruiken allerlei soorten adhesiemoleculen om het in en uit reizen van leukocyten op de juiste manier te reguleren. Het centrale zenuwstelsel gebruikt hiervoor bepaalde receptoren, waarvan de belangrijkste inmiddels geïdentificeerd zijn.

Het is een hardnekkig misverstand dat de bloed-hersenbarrière niet in staat is om cellen door te laten. Zowel onder fysiologische als pathologische omstandigheden vindt een instroom van leukocyten plaats vanuit het bloedvatlumen door het endotheel richting het hersenparenchym.

Multipale sclerose (MS) is een inflammatoire en degeneratieve aandoening van het centrale zenuwstelsel, waarbij een belangrijke pathogene rol is weg-

gelegd voor ontstekingscellen. Het is dan ook logisch dat blokkade van de instroom van ontstekingscellen in het centrale zenuwstelsel beschouwd wordt als potentieel therapeutisch doelwit voor deze invaliderende ziekte.

Preklinische ontwikkeling

In de jaren '80 van de vorige eeuw is bij klinisch immunologen het idee ontstaan om met behulp van monoklonale antistoffen bepaalde functionele moleculen op de oppervlakte van leukocyten te blokkeren teneinde ontstekingsprocessen af te remmen.

In de vroege jaren '90 onderzocht men welke moleculen betrokken waren bij de invasie van lymfocyten in ontstoken hersenen. Veel van dit soort onderzoek maakte gebruik van het proefdiermodel voor MS, experimentele auto-immuun encefalomyelitis (EAE), waarbij gebruik werd gemaakt van muizenhersenen met EAE-veroorzaakte ontstekingsplekken.^{1,2} Extern toegevoegde leukocytenpopulaties bleken sterk te

Auteurs: mw. drs. T.A.M. Siepman en dr. R.Q. Hintzen, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan dr. R.Q. Hintzen, neuroloog/immunoloog, ErasMS-centrum, afdeling Neurologie, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, tel: 010 463 37 80, e-mailadres: rhintzen@xs4all.nl

Belangenconflict en financiële vergoeding: dr. R.Q. Hintzen is adviseur van Biogen Idec International (producent van Tysabri) en ontvangt hiervoor financiële vergoeding. Het ErasMS-centrum ontvangt subsidie van de Stichting MS Research te Voorschoten.

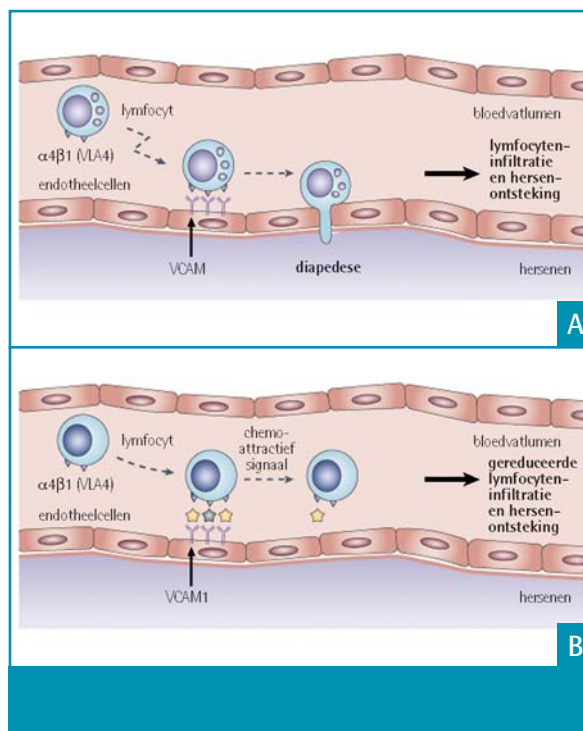
binden aan coupes van deze muizenhersen, met name aan het endotheel. Om te zien welke structuren voor deze binding verantwoordelijk waren, voegde men een breed spectrum verschillende monoklonale antistoffen toe die alle gericht waren tegen adhesiemoleculen. Het bleek dat uitsluitend de antistof gericht tegen integrine $\alpha 4$ de leukocytenbinding significant belemmerde.

Integrine $\alpha 4$ is een lid van een grote familie adhesiemoleculen die een rol spelen bij binding tussen cellen onderling en met de extracellulaire matrix. Integrine $\alpha 4$ komt vooral tot expressie op lymfocyten en monocyten. Op moleculair niveau vormt het een heterodimeer met de subcomponent $\beta 1$. De integrine $\alpha 4\beta 1$ wordt ook wel 'very late antigen 4' genoemd (VLA-4 of in de officiële immunologische nomenclatuur CD49d-CD29) en bindt aan een tegenstructuur op endotheel, genaamd VCAM-1. Binding tussen deze structuren leidt niet alleen tot sterke cellulaire adhesie maar resulteert ook in een stevig costimulatoir signaal voor migratie, activering en proliferatie (zie *Figuur 1*). Het blijkt dat in ontstoken weefsel niet alleen endotheel, maar ook gliaweefsel VCAM-1 tot expressie brengt. Wellicht spelen deze moleculen niet alleen een rol bij extravasatie, maar ook bij ontstekingsprocessen voorbij de bloed-hersenbarrière.

De eerste therapeutische proeven met VLA-4-antistoffen vonden plaats in ratten met EAE. Deze ziekte werd opgewekt door de dieren te injecteren met een T-celkloon gericht tegen myeline. Het gevolg is verlamming van staart en achterbenen binnen enkele dagen door een ontsteking in hersenen en ruggenmerg. Het bleek dat behandeling met anti-VLA-4 de ziekteverschijnselen konden afremmen op een dosisafhankelijke wijze. Later werden de gegevens in een studie waarin ook werd aangetoond dat de MRI-afwijkingen afnamen door de therapie, gereproduceerd in marmotten. Integrine $\alpha 4$ komt niet tot expressie op neutrofiële granulocyten. Deze cellen vormen een belangrijk wapen in de afweer tegen bacteriën. Zodoende was er goede reden te veronderstellen dat anti-VLA-4-behandeling de bacteriële afweer niet direct zal beïnvloeden. Inmiddels zijn er goede resultaten behaald in andere experimentele lymfocytgedemedieerde auto-immunomodellen zoals experimentele colitis, transplantaat-afstoting en allergie. Naast de hieronder beschreven klinische studies bij MS zijn er inmiddels studies verricht bij de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis.

Een gehumaniseerde monoklonale antistof

De hierboven beschreven monoklonale antistof was zoals gebruikelijk opgewekt in de muis. Deze antistof



Figuur 1. A. Schematisch overzicht van de binding van integrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA 4) op monocyten en lymfocyten aan VCAM-1 op endotheel. Deze binding resulteert in lymfocytinfiltratie van de hersenen en hersenontsteking. B. Door toevoeging van VLA-4-antistoffen kan de binding voorkomen worden, waardoor de lymfocyten niet de hersenen kunnen infiltreren. *Dit figuur is met toestemming van de uitgever Macmillan Magazines Ltd. van Nature Reviews Drug Discovery overgenomen uit referentienummer 3.*

werd gehumaniseerd om de immunogeniciteit te reduceren, de in-vivocomplementfixatie te voorkomen en de halfwaardetijd in het lichaam te vermeerderen. Dat wil zeggen dat de antistof werd voorzien van een humane aminozuurvolgorde en vervolgens werd geplakt aan een humane IgG4-staart. Deze gehumaniseerde monoklonale antistof gericht tegen VLA-4 kreeg de naam natalizumab (kortdurend droeg het de merknaam Antegren, later Tysabri).³⁻⁵ Het is het eerste therapeutisch middel in een nieuwe groep van middelen, die betiteld zijn als de 'selective adhesion molecule (SAM-)inhibitors'. Dit therapeutisch middel wordt geproduceerd en op de markt gebracht door het Amerikaanse bedrijf Biogen Idec samen met het Ierse bedrijf Elan.

Klinische studies

Het effect van natalizumab op de ontwikkeling van nieuwe hersenlaesies werd onderzocht in 3 gepubliceerde, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studies.⁶⁻⁸

In de eerste studie, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie, kregen 72 patiënten met 'relapsing-remitting' (RR-) of secundair progressieve (SP-) MS tweemaal een infuus met natalizumab 3 mg/kg of met placebo, met een tussenpoos van 4 weken.⁶ De patiënten werden gedurende 24 weken vervolgd met MRI- en neurologisch onderzoek. Gedurende de eerste 12 weken ontwikkelden de patiënten in de natalizumabbehandelde groep significant minder nieuwe actieve laesies (gemiddeld 1,8 versus 3,6 in de placebogroep, $p=0,042$) en significant minder nieuwe gadoliniumaankleurende laesies (gemiddeld 1,6 versus 3,3 in de placebogroep, $p=0,017$). In de daaropvolgende 12 weken nadat de toediening van natalizumab gestaakt was, werden geen significante verschillen aangetoond in MRI-parameters tussen de natalizumab- en placebobehandelde groep. Benadrukt moet worden dat deze studie niet was ontworpen om het aantal exacerbaties of het optreden van invaliditeit te vergelijken. Er werd dan ook geen effect op het aantal exacerbaties geconstateerd gedurende de eerste 12 weken. Tijdens de tweede 12 weken werd echter een toename van het aantal exacerbaties geobserveerd in de natalizumabbehandelde groep in vergelijking met placebo ($p=0,005$). De interpretatie van deze observatie is onduidelijk. Het zou kunnen betekenen dat er een toename van het aantal exacerbaties optreedt na het staken van de behandeling. De MRI's toonden echter geen verschil wat betreft nieuwe actieve en gadoliniumaankleurende laesies tussen de natalizumab- en placebogroep in de tweede 12 weken van de studie. De MRI-bevindingen ondersteunden de hypothese dat natalizumab de vorming van laesies bij MS-patiënten kan beïnvloeden.

Een nieuwe studie werd ontworpen om de hypothese te onderzoeken dat natalizumabtoediening aan patiënten met een acute klinische exacerbatie het klinisch herstel kan beïnvloeden door het tegengaan van migratie van inflammatoire cellen naar het centraal zenuwstelsel.

In een tweede gerandomiseerde multicenter, placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie werden 180 patiënten geïncludeerd met RR-of SP-MS en acute symptomen die >24 en <96 uur aanwezig waren.⁷ Patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met een infuus natalizumab (1 of 3 mg/kg) of placebo. De follow-upduur was 14 weken. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde verandering in invaliditeitsscore gemeten na 1 week, uitgedrukt in 'expanded disability status scale' (EDSS). Secundaire uitkomstmaten waren het aantal patiënten dat corticosteroïden nodig had en het optreden van gadolinium-

aankleurende laesies.

Tussen de behandelingsgroepen was geen verschil in EDSS-score na 1 week. Alle patiënten hadden een verbeterde EDSS-score op week 2 en 4. Behandeling met natalizumab was geassocieerd met een significante volumeafname van gadoliniumaankleurende laesies ten opzichte van de placebogroep op week 1 en 3. In een derde dubbelblinde fase II-studie werden 213 patiënten met RR- of SP-MS gerandomiseerd voor behandeling met 3 mg/kg (68 patiënten), 6 mg/kg (74 patiënten) natalizumab of placebo (71 patiënten), per infuus, maandelijks, gedurende 6 maanden.⁸ De primaire uitkomstmaat was het aantal nieuwe gadoliniumaankleurende laesies op maandelijkse MRI's. Daarnaast werd gekeken naar T2-gewogen MRI- en klinische parameters als EDSS, 'multiple sclerosis functional composite' (MSFC) en het aantal klinische exacerbaties.

De natalizumabbehandelde groepen toonden een aanzienlijk lager gemiddeld aantal nieuwe gadoliniumaankleurende laesies: 9,6 per patiënt in de placebogroep, ten op zichte van 0,7 in de groep met 3 mg/kg ($p<0,001$) en 1,1 in de groep met 6 mg/kg natalizumab ($p<0,001$). Er was geen significant verschil tussen de laag- en hooggedoseerde natalizumabgroepen onderling. Naast een aanzienlijk minder aantal persisterende aankleurende laesies waren het aantal nieuwe actieve laesies, het totaal volume van de aankleurende laesies en het percentage MRI's dat activiteit vertoonde verlaagd in de natalizumabbehandelde groepen. Het aantal patiënten met exacerbaties was de helft minder in de natalizumabbehandelde groepen: 38% (27/71) in de placebogroep vergeleken met 19% (13/68, $p=0,02$) in de groep met 3 mg/kg en 19% (14/74, $p=0,02$) in de groep met 6 mg/kg natalizumab. In de placebogroep hadden meer patiënten corticosteroïden nodig. Er waren geen aanwijzingen voor het optreden van reboundziekteactiviteit na het stoppen van de behandeling.

Deze studie gaf sterke aanwijzingen dat behandeling met natalizumab, de ontwikkeling van nieuwe MRI-laesies en het optreden van klinische exacerbaties tegengaat.

Fase III-studies

Natalizumab werd als monotherapie onderzocht in de AFFIRM-studie en als add-ontherapie in de SENTINEL-studie. Beide studies duurden 2 jaar en waren gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd. Patiënten met RR-MS konden worden geïncludeerd als ze ten minste 1 exacerbatie in het voorafgaande jaar doorgemaakt hadden en een

Tabel 1. Tweejaarsresultaten de AFFIRM-studie.

	Placebo n=315	Natalizumab n=627	
Klinische eindpunten			
jaarlijkse exacerbatiefrequentie (gemiddeld)	0,67	0,22	reductie 67% p<0,0001
percentage patiënten vrij van exacerbaties	41%	67%	p<0,0001
MRI-eindpunten			
nieuwe/groter wordende T2-gewogen laesies (gemiddeld)	11,0	1,9	reductie 83% p<0,0001
gadoliniumaankleurende laesies (gemiddeld)	1,2	0,1	reductie 92% p<0,0001
nieuwe T1-gewogen hypo-intense laesies (gemiddeld)	4,6	1,1	reductie 76% p<0,0001

EDSS-score tussen 0 en 5. In beide studies vond elke 12 weken en bij verdenking op een exacerbatie, een neurologische beoordeling plaats. MRI's (T1-gewogen opnames met gadolinium en T2-gewogen opnames) werden jaarlijks verricht.

AFFIRM-studie

Patiënten hadden de voorgaande 6 maanden geen behandeling gehad met interferon β of glatirameer.^{9,10} In deze studie ontvingen de patiënten iedere 4 weken ofwel een 300 mg iv-infuus natalizumab (n=627) of placebo (n=315). Het primaire eindpunt na 1 jaar was het aantal klinische exacerbaties en na 2 jaar de invaliditeitsprogressie, die gemeten werd met de EDSS-score. De resultaten staan vermeld in *Tabel 1*. Na natalizumabbehandeling was het aantal klinische exacerbaties 67% minder dan na toediening met placebo (p<0,0001), zowel na 1 als na 2 jaar gemeten. De jaarlijkse exacerbatiefrequentie van de natalizumabgroep bedroeg 0,22 versus 0,67 voor de placebogroep. Het percentage patiënten dat vrij bleef van exacerbaties bedroeg in de natalizumabgroep 67% en in de placebogroep 41% (p<0,0001). Het percentage patiënten met invaliditeitsprogressie bedroeg na 2 jaar voor de placebogroep 29% en voor de natalizumabgroep 17% (p=0,0002). Behandeling met natalizumab had daarnaast significante effecten op MRI-uitkomsten. Na 2 jaar behandeling verminderde natalizumab het gemiddeld aantal nieuwe of groter wordende T2-gewogen laesies met 83% (1,9 in de natalizumabgroep versus 11,0 in de placebogroep; p<0,0001). Het gemiddeld aantal gadolinium-

aankleurende laesies was 92% lager in de actieve arm (0,1 in de natalizumabgroep versus 1,2 in de placebogroep; p<0,0001). Er was tevens een 76% lager gemiddeld aantal nieuwe T1-gewogen hypo-intense laesies na 2 jaar (1,1 in de natalizumabgroep versus 4,6 in de placebogroep; p<0,0001).

SENTINEL-studie

Voor deze studie werden 1.171 RR-MS-patiënten geïnculdeerd die >12 maanden interferon β 1a (Avonex[®]) gebruikten en ten minste 1 exacerbatie hadden in het voorgaande jaar. Ze werden gerandomiseerd waarbij ze placebo (n=582) of natalizumab-infusies (300 mg/4 weken: n=589) kregen naast Avonex[®] gedurende 2 jaar.¹¹ De combinatie van natalizumab en interferon β 1a was in een eerdere open-labelpilotstudie bij RR-MS-patiënten veilig bevonden en werd goed verdragen.¹² Het toevoegen van natalizumab aan Avonex[®] leidde tot een reductie van het aantal jaarlijkse exacerbaties met 54% in vergelijking met de groep die uitsluitend met Avonex[®] was behandeld (p<0,0001: zie *Tabel 2*, pagina 140). De jaarlijkse exacerbatiefrequentie bedroeg 0,36 voor patiënten die naast Avonex[®] natalizumab kregen toegediend, versus 0,78 voor patiënten die werden behandeld met Avonex[®] plus placebo. Alle secundaire eindpunten waren positief en robuust. Toevoegen van natalizumab resulteerde in een afname van het gemiddeld aantal nieuwe of groter wordende T2-gewogen hyperintense laesies met 76% (0,5 versus 2,1; p<0,0001) en een afname van het gemiddeld aantal gadoliniumaankleurende laesies

Tabel 2. Eerstejaarsresultaten SENTINEL-studie.

	Avonex® plus placebo n=582	Avonex® plus natalizumab n=589	
Klinische eindpunten			
jaarlijkse exacerbatiefrequentie (gemiddeld)	0,78	0,36	reductie 54% p<0,0001
percentage patiënten vrij van exacerbaties	46%	67%	p<0,0001
MRI-eindpunten			
nieuwe/groter wordende T2-gewogen hyperintense laesies (gemiddeld)	2,1	0,5	reductie 76% p<0,0001
gadoliniumaankleurende laesies (gemiddeld)	0,8	0,1	reductie 88% p<0,0001
geen gadoliniumaankleurende laesies	76%	96%	p<0,0001

met 88% (0,1 versus 0,8; $p < 0,0001$) in vergelijking met uitsluitend Avonex®. Op de 1-jaars MRI had 96% van de Avonex® plus natalizumabgroep geen gadoliniumaankleurende laesies tegen 76% in de Avonex® plus placebogroep ($p < 0,001$). Zevenenzestig procent van de natalizumabbehandelde patiënten bleef het eerste jaar vrij van exacerbaties ten opzichte van 46% van de placebogroep. De resultaten waren consistent in de verschillende subgroepen (leeftijd, MRI, EDSS-score, baseline exacerbatiefrequentie en geslacht). Voor de eerste maal werd in een belangrijke MS klinische trial een significante verbetering van de kwaliteit van leven aangetoond, die gemeten werd met de fysieke score van de SF-36. De 'multiple sclerosis quality of life inventory fatigue and pain subscales' toonden significante verbeteringen.

Algemene bijwerkingen

In de natalizumabbehandelde groepen werden algemene klachten gerapporteerd als hoofdpijn, vermoeidheid, urineweginfecties, depressie, infectie van de lagere luchtwegen, gewrichtspijn en keelontsteking. Over het geheel genomen was de frequentie van algemene bijwerkingen en infecties niet noemenswaardig verschillend met de placebogroep. Ernstige infecties kwamen bij 2,6% van de patiënten in de placebogroep voor, versus 3,2% van de natalizumabgroep. Deze infecties bestonden uit bacteriële infecties, zoals pneumonie en urineweginfecties die effectief met antibiotica konden worden bestreden. Overgevoeligheidsreacties op het natalizumabinfuus werd bij 2% gerapporteerd en ernstige overgevoelig-

heidsreacties bij 0,2%. Het aantal witte bloedcellen was over het algemeen verhoogd door toedienen van natalizumab en er was een toename van erytroblasten (onrijpe rode bloedcellen).

Een fatale bijwerking

Op basis van de eerstejaarsresultaten van de AFFIRM- en SENTINEL-studie verleende de FDA in november 2004 versnelde goedkeuring aan natalizumab voor de behandeling van RR-MS-patiënten.

Op 28 februari 2005 werden door de fabrikanten van natalizumab, Biogen Idec en Elan, echter alle trials met natalizumab acuut gestaakt nadat bleek dat 2 patiënten een door het JC-virus veroorzaakte progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) hadden ontwikkeld. Eén van hen was hieraan overleden.¹³⁻¹⁵ Deze patiënten waren tevens gedurende 2 jaar parallel behandeld met Avonex®.

Een maand later werd melding gemaakt van een derde fatale casus van PML bij een patiënt die in trialverband behandeld werd met natalizumab voor de ziekte van Crohn.¹⁶ Deze patiënt was tevoren behandeld met immuunsuppressiva (onder andere azathioprine).

Momenteel zijn we ruim 1 jaar verder en zijn de behandelingsresultaten bestudeerd van 2.000 mensen waarbij geen nieuwe gevallen van PML zijn gebleken.

Antistoffen

Ondanks het gebruik van humane sequenties voor de fabricage van een dergelijke therapeutische anti-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Natalizumab is een monoklonale antistof die gericht is tegen het adhesiemolecuul integrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) op lymfocyten en monocytten. Natalizumab voorkomt binding van deze cellen aan VCAM-1 op endotheel, waardoor deze ontstekingscellen de bloedschermbarrière niet kunnen passeren.
2. Klinische studies bij patiënten met multipale sclerose tonen met natalizumab een reductie van het aantal klinische exacerbaties met 67% ten opzichte van placebo en met 54% ten opzichte van interferon $\beta 1a$. Daarnaast is er een aanzienlijke afname van nieuwe MS-laesies te zien op MRI's.
3. Natalizumab lijkt een veelbelovende therapie maar aangezien er bij drie patiënten PML is opgetreden, werd de toediening opgeschort. Mogelijk komt het middel dit jaar weer op de markt.

stof, kan men toch altijd antistoffen verwachten. In zowel de AFFIRM- als de SENTINEL-studie werden in ongeveer 10% van de patiënten antistoffen gedetecteerd, ten minste eenmalig gemeten tijdens het studieverloop. Vrijwel allen ontwikkelden seropositiviteit in de eerste 3 maanden na de start van de therapie. Bij 6% van de patiënten bleken deze antistoffen te persisteren en werden neutraliserende eigenschappen in vitro aangetoond. Klinische gegevens laten zien dat antistofpositieve patiënten meer ziekteactiviteit hebben en vaker hypersensitiviteitsreacties lieten zien na infusie van het middel.

Toekomst

Inmiddels is voor iedereen wel duidelijk dat de therapeutische effecten van natalizumab bij RR-MS beter zijn dan alles wat eerder werd gebruikt in de strijd tegen deze ziekte. Het profiel van algemene bijwerkingen is ook acceptabel.

De twee gevallen van PML binnen de natalizumab-behandelde MS-groep hebben er echter voor gezorgd dat het product voorlopig niet toegediend mocht worden. Uiteraard is het opvallend dat de twee PML-gevallen nu juist ontstonden in de groep die dubbeltherapie ontving, dat wil zeggen natalizumab en interferon $\beta 1a$. Niettemin zal op dit moment niemand willen beloven dat deze opportunistische infectie met het JC-virus niet ook bij (langere termijn) monotherapie zal kunnen optreden. Inmiddels hebben de FDA en de 'European Medicines Agency' (EMA) hun toestemming gegeven voor het opnieuw op de markt toelaten van Tysabri. Indien de Europese Commissie nu een positief eindoordeel geeft, dan zal

het medicijn weer zijn weg vinden naar de MS-patiënten die daarvoor in aanmerking komen, zij het met een apart waarschuwinglabel.

Bij de minste verdenking op PML zal dan ook een MRI worden gemaakt en laagdrempelig zal liquor-onderzoek plaatsvinden (PCR op JC-virus). PML geldt als een niet- of vrijwel niet-behandelbare aandoening, die kan optreden bij sterke immuunsuppressie. Een belangrijk onderdeel van de PML-behandeling is het wegnemen van de oorzaak van immuunsuppressie (bijvoorbeeld door het starten van tripletherapie bij hiv of het stoppen van cyclosporine bij een getransplanteerde patiënt). Daarom is het logisch dat bij aanwijzingen voor een (beginnende) PML tijdens de behandeling met natalizumab, de therapie acuut wordt gestopt en plasmaferese wordt verricht om het nog aanwezige natalizumab zo veel mogelijk uit het lichaam te verwijderen. Er kan direct gestart worden met het antivirale cidofovir, ook al zal men moeten bekennen dat hiervoor geen wetenschappelijk bewijs bestaat.

Een scenario tot herintroductie van natalizumab zal uiteraard alleen mogelijk zijn als patiënten en hun behandelaars bereid zijn tot een programma met intensieve klinisch neurologische monitoring. Voor allen blijft gelden dat er de komende jaren geen evidentie zal zijn over eventuele langetermijneffecten en -bijwerkingen van deze hoopvolle therapie.

Conclusie

Natalizumab lijkt een veelbelovende nieuwe behandeling voor MS-patiënten. Ten opzichte van de huidige immuunmodulerende behandelingen blijkt uit

meerdere klinische studies dat natalizumab een groter percentage exacerbaties voorkomt. Het feit dat er bij drie met natalizumab behandelde patiënten PML is opgetreden, is echter reden tot grote voorzichtigheid. Mogelijke herintroductie dit jaar zal alleen geschieden op voorwaarde van strikte neurologische controle. De precieze voorwaarden moeten nog worden vastgesteld.

Addendum

Kort voor publicatie van deze bijdrage verschenen diverse artikelen over dit onderwerp, zie onder andere Polman et al in de *N Engl J Med* 2006;354:899-910.

Referenties

1. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356:63-6.
2. Baron JL, Madri JA, Ruddle NH, Hashim G, Janeway CA jr. Surface expression of alpha 4 integrin by CD4 T cells is required for their entry into brain parenchyma. *J Exp Med* 1993;177:57-68.
3. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:510-8.
4. Sheremata WA, Volmer TL, Stone LA, Willmer-Hulme AJ, Koller M. Safety and pharmacokinetic study of iv natalizumab in patients with MS. *Neurology* 1999;52:1072-4.
5. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: a4 integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004;4:571-80.
6. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. *The UK Antegren Study Group. Neurology* 1999;53:466-72.
7. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* 2004;62:2038-43.
8. Miller DH, Khan OA, Sheremeta WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15-23.
9. US FDA. Natalizumab (marketed as Tysabri) Information. In: [fda.gov/cder](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/default.htm) 10 februari 2006 <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/default.htm> (14 februari 2006)
10. Miller DH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Phillips JT, et al. For the AFFIRM investigators. *American Academy of Neurology National Meeting, FL, USA* 2005.
11. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radü EW, et al. The effects of natalizumab and interferon-beta 1a on clinical measures in patients with relapsing multiple

sclerosis: 2-year results from SENTINEL. *ECTRIMS, 2005. Abstract S12.63.*

12. Vollmer TL, Phillips JT, Goodman AD, Agius MA, Libonati MA, Giacchino JL, et al. An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with interferon-beta (Avonex) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:511-20.
13. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
14. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon b1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
15. Berger JR, Koralkin IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab-unforeseen consequences. *N Engl J Med* 2005;353:414-16.
16. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-8.

Ontvangen 20 oktober 2005, geaccepteerd 30 januari 2006.

Medische vragen over een Pfizer geneesmiddel? Bel gratis Pfizer bv 0800-medinfo (633 46 36).

Verkorte productinformatie Lyrica (november 2004)

Samenstelling: Lyrica 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg harde capsules bevatten respectievelijk 25, 50, 75, 100, 150, 200 en 300 mg pregabaline. **Indicaties:** behandeling van perifere neuropathische pijn bij volwassenen en adjuvant-therapie bij volwassenen met partiële epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen. Diabetische patiënten die in gewicht toenemen tijdens de pregabaline-behandeling kunnen een aanpassing van hun bloedsuikerverlagende medicatie nodig hebben. Bij de behandeling met pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, wat het optreden van toevallige verwondingen (door vallen) bij oudere patiënten kan doen toenemen. Er zijn onvoldoende gegevens bekend met betrekking tot het stopzetten van anti-epileptische medicatie na het bereiken van een controle van de aanvallen met pregabaline in de combinatietherapie, met als doel mono-therapie met pregabaline te bereiken. **Interacties:** Aangezien pregabaline voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, nagenoeg niet wordt gemetaboliseerd bij de mens, in vitro het geneesmiddelen-metabolisme niet remt en niet aan plasma-eiwitten wordt gebonden, is het onwaarschijnlijk dat het farmaco-kinetische interacties twee zou brengen of er onderhevig aan zou zijn. **Bijwerkingen:** In het klinisch onderzoekprogramma waren de bijwerkingen meestal meestal mild tot matig in intensiteit. Zeer vaak ($\geq 1/10$): duizeligheid en slaperigheid. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): toegenomen euforie, verwarring, afgenomen libido, geïrriteerdheid, ataxie, concentratiestoornis, abnormale coördinatie, geheugenstoornis, tremor, dysartrie, paresthesie, wazig zien, diplopie, vertigo, droge mond, constipatie, braken, flatulentie, erectiele disfunctie, vermoeidheid, perifere oedeem, een dronken gevoel hebben, oedeem, abnormale gang en gewichtstoename. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): anorexia, depersonalisatie, anorgasme, rusteloosheid, depressie, agitatie, stemmingschommelingen, toegenomen slapeloosheid, terneergerlagenheid, moeilijk op woorden kunnen komen, hallucinaties, abnormale dromen, toege-nomen libido, paniekaanvallen, apathie, cognitieve functiestoornis, hypoesthesie, gezichtsveld defecten, nystagmus, spraakstoornis, myoclonus, hyporeflexie, dyskinesie, psychomotorische hyperactiviteit, posturale duizeligheid, hyperesthesie, ageusie, brandend gevoel, intentie tremor, stupor, syncope, abnormaal zien, droge ogen, oogzwellingen, verminderde gezichtsscherpte, oogpijn, asthenopie, verhoogde traanvorming, tachycardie, blozen, warmte-opwellingen, dyspnoe, droge neus, abdominale distensies, toegenomen speekselproductie, gastro-oesofagale refluxaandoening, orale hypoesthesie, transpireren, papuleuze huiduitslag, spiercontracties, zwelling van gewrichten, spierkramp, myalgie, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, spierstijfheid, dysurie, urine incontinentie, vertraagde ejaculatie, seksuele disfunctie, asthenie, vallen, dorst, bekleemd gevoel op de borst, gestegen alanine aminotransferase (ALAT), gestegen creatinine fosfokinase in het bloed, gestegen aspartaat aminotransferase en afname van het aantal bloedplaatjes. **Afleveringsstatus:** U.R. Registratienummers: EU/1/04/279/001-025. **Vergoeding en prijzen:** Lyrica wordt volledig vergoed binnen het GVS onder bepaalde voorwaarden. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index taxen. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MED-INFO (6334636).** De volledige productinformatie (SPC van 6 juli 2004) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**

