

AUTEUR: Dr. Clara Caenepeel

DATUM: november 2023

---

# **Sfingosine-1-fosfaat receptormodulator** **(ozanimod)**

Ozanimod verhindert de werking van de sfingosine-1-fosfaat receptoren (S1PR), die voorkomen op de lymfeknopen. Hierdoor kunnen lymfocyten (een type van witte bloedcellen) niet meer uit de lymfeknopen kunnen treden. De hypothese stelt dat het ook zorgt voor een verminderde migratie van lymfocyten naar de darmen.

## **Wat zijn S1P receptormodulators?**

S1P-receptormodulators zijn geneesmiddelen die aangrijpen op de S1PR.

Sfingosine-1-fosfaat (S1P) is een lipide dat een belangrijke regulerende rol heeft in ontsteking, bloedvatvorming, bloedvat doorlaatbaarheid, hersen- en hartontwikkeling, kankergroei en uitzaaiingen. S1P kan veel processen aansturen via de S1PR.

De S1PRs zijn een klasse van receptoren. Er zijn vijf subtypes: S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4 en S1PR5.

Een goed bestudeerde rol van de S1PR is modulatie van de T-cel trafficking. Hierdoor hebben ze een belangrijke rol in onze immuniteit. Geneesmiddelen zoals ozanimod die ingrijpen op deze S1PR zijn daardoor interessant in de behandeling van auto-immuun of immuungemedieerde ziekten.

De S1PR zijn aanwezig in het gehele menselijke lichaam. Elk receptor subtype heeft zijn eigen cel specificiteit, maar ze komen vooral voor op de leukocyten.

S1PR1, 2 en 3 zijn alomtegenwoordig. S1PR4 en 5 daarentegen zijn minder wijdverspreid. S1PR4 komt vooral voor in lymfoid en hematopoëtisch weefsel. S1PR5 daarentegen is vooral gelokaliseerd in de witte massa van het centraal zenuwstelsel en de milt. De S1P receptormodulators zijn hierdoor al langer gekend in de behandeling van multiple sclerose.

Ozanimod bindt selectief aan twee van de vijf receptoren van S1P, namelijk S1P1 en S1P5. Het zorgt hierdoor dat de T-lymfocyten worden vastgehouden in de lymfeklieren en bijgevolg minder ontsteking veroorzaken in de darmen.

In België is momenteel één S1P receptormodulator terugbetaald in de behandeling van colitis ulcerosa: ozanimod.

### **Hoe wordt ozanimod toegediend?**

Ozanimod is een kleine molecule en kan dus oraal (in tabletvorm) worden ingenomen. De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

De dosering wordt in een opbouwschema opgehoogd. Dit opbouwschema ziet er als volgt uit:

- Dag 1 t/m 4: eenmaal per dag één tablet van 0,23 milligram.
- Dag 5 t/m 7: eenmaal per dag één tablet van 0,46 milligram.
- Vanaf dag 8: eenmaal per dag één tablet van 0,92 milligram.

Hetzelfde dosisverhogingsschema zoals hierboven beschreven wordt, dient herhaald te worden wanneer de behandeling werd onderbroken (steeds in overleg met de behandelende arts) gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling, meer dan 1 week in de 3<sup>de</sup> week van behandeling of meer dan 2 weken vanaf de onderhoudsdosis. Als de onderbreking van de behandeling korter duurt dan wat hierboven is aangegeven, dient de behandeling zoals gepland te worden voortgezet met de volgende dosis.

### **Welke patiënten kunnen behandeld worden met S1PR modulatoren?**

Een behandeling met ozanimod kan in België in principe enkel worden gestart bij patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa én indien de patiënt minstens 2 maand met een biologisch geneesmiddel (infliximab of adalimumab of golimumab of vedolizumab of ustekinumab) of met een specialiteit op basis van tofacitinib of filgotinib behandeld werd, wat leidde tot onvoldoende effect of met nevenwerkingen tot gevolg.

### **Welke voorzorgsmaatregelen worden getroffen wanneer gestart wordt met een S1PR modulator?**

#### Tuberculose-screening

Er is geen wettelijke verplichting om vóór de start van een ozanimod een eventuele vroegere besmetting met tuberculose uit te sluiten.

#### Cardiovasculair nazicht

Het is aangeraden voor de start van ozanimod een electrocardiogram te maken. De inname van ozanimod is immers tegenaangewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads atrioventriculair blok type II of derdegraads AV-blok of sicksinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft.

Ozanimod is eveneens tegenaangewezen bij patiënten die in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval, gedecompenseerd

hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de New York Heart Association hebben doorgemaakt.

#### Oftalmologisch nazicht

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een retina-aandoening is er meer kans op macula-oedeem, en wordt oogheelkundig onderzoek vóór aanvang van en regelmatig tijdens de behandeling aanbevolen.

#### Vaccinaties

Vóór de start van een behandeling met ozanimod wordt aangeraden om, indien dit in het verleden nog niet gebeurd zou zijn, vaccinatie tegen het hepatitis B virus, tetanus, de mazelen en tegen pneumokokken in orde te brengen. Een vaccinatie tegen Herpes-Zoster kan worden overwogen in overleg met de behandelende arts, en dit in functie van het persoonlijk risicoprofiel van de patiënt.

### **Wat zijn mogelijke nevenwerkingen van Ozanimod?**

#### Infecties

Patiënten onder ozanimod kunnen méér vatbaar zijn voor sommige infecties. Indien infecties optreden tijdens behandeling met ozanimod, betreft dit in de praktijk meestal milde infecties. Voornamelijk infecties ter hoogte van de bovenste luchtwegen worden waargenomen. Indien er klachten of symptomen zijn die kunnen passen bij een infectie, kan de behandeling met ozanimod door de behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden.

#### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML is gemeld na behandeling met ozanimod. Dit is een heel zeldzame herseninfectie die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. De symptomen van PML lijken op die van multiple sclerose (progressieve zwakte aan één kant van het lichaam, veranderingen in zicht en/of denken, soms karakterveranderingen). Bij vermoeden van PML zal de behandeling met ozanimod onderbroken worden tot PML uitgesloten is.

#### Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES)

Plotse klachten van ernstige hoofdpijn, verwardheid of epileptische aanvallen (insulten) en visusproblemen kunnen het gevolg zijn van PRES. De behandeling met ozanimod dient dat onmiddellijk te worden stopgezet.

#### Zona of gordelroos

Er bestaat een verhoogd risico op zona of gordelroos (tgv. (re)activatie van Herpes-Zoster) tijdens de behandeling met ozanimod. Het merendeel verloopt mild. De behandeling met ozanimod kan door de

behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden. Preventieve vaccinatie kan overwogen worden (zie hogerop).

### Cardiovasculair risico

Bij patiënten met vooraf bestaande hart(ritme)aandoeningen is monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis ozanimod. Starten met ozanimod kan tot tijdelijke verlagingen van de hartfrequentie leiden. Daarom dient het schema voor initiële dosisverhoging te worden gevolgd zoals hierboven weergegeven.

Bij patiënten met voorgeschiedenis van een hartstilstand, CVA, ongecontroleerde hypertensie, onbehandelde slaapapnee, symptomatische bradycardie, significant verlengde QT-tijd of patiënten die antiaritmica, betablokker of calciumkanaalblokker gebruiken, dient alvorens ozanimod gestart wordt eerst een cardioloog geraadpleegd te worden.

Ozanimod kan leiden tot een verhoogde bloeddruk. Het is dus van belang om tijdens de behandeling de bloeddruk van de patiënt te monitoren.

### Maligniteiten

Het immunosuppressieve effect kan het risico op maligniteit, waaronder huidtumoren, in theorie verhogen. Huidkanker waaronder melanoom is gemeld tijdens behandeling met andere S1PR modulatoren. Bij ozanimod is basocellulair carcinoom gemeld. Vanwege een risico op maligne huidtumoren dienen patiënten zich tijdens behandeling te beschermen tegen zonlicht en mag men geen fotherapie met UV-B straling of PUVA krijgen. De studies tonen geen verhoogd risico op andere maligniteiten aan tijdens de behandeling met ozanimod.

### Speciale situaties

#### Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van ozanimod tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding is tegenaangewezen.

#### Nier- en leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Patiënten met een lichte of matige chronische leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B) wordt aanbevolen het schema voor dosisverhoging van 7 dagen te voltooien en vervolgens 0,92 mg om de andere dag in te nemen. Ozanimod is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom mogen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) niet behandeld worden met ozanimod.

#### Combinatie met andere immuunmediërende medicatie

Ozanimod mag niet gelijktijdig genomen worden met immunomodulatoren of met biologicals. In studies bleek het gelijktijdig innemen van corticosteroiden de veiligheid en het effect van ozanimod niet te beïnvloeden, doch langetermijn data hieromtrent zijn niet beschikbaar.

#### Vaccinaties tijdens behandeling met S1PR modulatoren

Patiënten die reeds onder ozanimod staan, mogen geen levend afgezwakte vaccins toegediend krijgen. In de praktijk gaat dit vooral over het vaccin tegen mazelen en het vaccin tegen gele koorts. Ook sommige vaccins tegen Herpes Zoster zijn levende vaccins. Het merendeel van de beschikbare vaccins zijn echter zogenaamde “geïnactiveerde vaccins”, die zonder problemen toegediend mogen worden aan patiënten onder lopende behandeling met ozanimod. Het jaarlijks griepvaccin wordt bijvoorbeeld sterk aanbevolen, alsook een vijfjaarlijkse “booster” van het pneumococcenvaccin. Ook de beschikbare vaccins tegen covid-19 zijn veilig toe te dienen (en aanbevolen) tijdens de behandeling met ozanimod. Indien vaccinatie tegen Herpes Zoster wordt overwogen tijdens een behandeling met ozanimod, dient gekozen te worden voor het “geïnactiveerde” vaccin (Shingrix®).

#### Terugbetalingsvoorwaarden

Ozanimod wordt terugbetaald voor patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa én indien de patiënt minstens 2 maand met een biologisch geneesmiddel (infliximab of adalimumab of golimumab of vedolizumab of ustekinumab) of met een specialiteit op basis van tofacitinib of filgotinib behandeld werd.

---