

# **MULTIPLE SCLEROSE EN HAAR IMMUNOMODULERENDE BEHANDELING**

## **Een gids voor patiënten, hun familie en zorgverstrekkers**

Inleiding	2-3
Vormen van MS	4-5
Algemene gezondheid en symptoombehandeling	6
Eerstelijnsbehandeling Betaferon <sup>®</sup> , Rebif <sup>®</sup> , Avonex <sup>®</sup> , Plegridy <sup>®</sup> , Copaxone <sup>®</sup> ( Glatiramyl <sup>®</sup> ), Aubagio <sup>®</sup> , Tecfidera <sup>®</sup>	7-12
Tweedelijnsbehandeling Tysabri <sup>®</sup> , Gilenya <sup>®</sup> , Zeposia <sup>®</sup> , Mayzent <sup>®</sup> , Ponvory <sup>®</sup>	13-16
Tweedelijnsbehandeling Mavenclad <sup>®</sup>	17-18
Tweedelijnsbehandeling Ocrevus <sup>®</sup> , Kesimpta <sup>®</sup>	19-20
Derdelijnsbehandeling Lemtrada <sup>®</sup>	21-22

## **INLEIDING**

De behandeling van relapsing-remitting vormen van multiple sclerose (MS) heeft de voorbije jaren een duidelijke evolutie gekend. In de jaren 1990 kwamen interferon- $\beta$  en glatirameeracetaat voor het eerst ter beschikking. In de jaren 2000 is men deze producten vroeger in het ziekteverloop gaan inschakelen, soms reeds na een eerste episode suggestief voor MS. Sinds december 2007 is er in België een nieuwe klasse van medicijnen ter beschikking voor MS, nl. antilichamen tegen een eiwit aan de oppervlakte van de witte bloedcellen, genaamd Tysabri<sup>®</sup>. Hoewel erg effectief voor de preventie van opflakkingen, houdt deze behandeling mogelijke risico's in. Sinds februari 2012 is de eerste pil voor MS beschikbaar: Gilenya<sup>®</sup>. In 2014 en 2015 kwamen nog andere producten op de markt: Aubagio<sup>®</sup>, Lemtrada<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup> en Tecfidera<sup>®</sup>. In 2018 kwamen Mavenclad<sup>®</sup> en Ocrevus<sup>®</sup> erbij, zodat er de dag van vandaag heel wat behandelingsmogelijkheden zijn voor personen met MS bij wie de ziekte verloopt met opflakkingen en herstelperiodes. Ocrevus<sup>®</sup> is geïndiceerd voor toediening bij patiënten met relapsing-remitting MS, maar ook met primair progressieve MS. Novantrone<sup>®</sup> wordt reeds lang gebruikt, weliswaar in erg beperkte mate omwille van het immunosuppressieve effect, maar vooral ook wegens bijwerkingen zoals hartritmestoornissen en een verhoogd risico op leukemie. In 2021 werden geneesmiddelen van de familie van Gilenya<sup>®</sup> toegestaan (Zeposia<sup>®</sup> voor patiënten met relapsing-remitting MS en Mayzent<sup>®</sup> voor patiënten met secundair progressieve MS). Kesimpta<sup>®</sup> kwam in 2021 op de markt voor patiënten met relapsing-remitting MS. Ten slotte zal vanaf februari 2022 Ponvory<sup>®</sup> (ook uit de familie van Gilenya<sup>®</sup>) eveneens beschikbaar zijn voor patiënten met relapsing-remitting MS.

Afhankelijk van de verhouding tussen het verwachte effect van een product en de bijwerkingen ervan wordt een onderscheid gemaakt tussen eerste- en tweedelijnsbehandelingen. Een eerstelijnsbehandeling is een behandeling die gestart kan worden bij iedere persoon met relapsing-remitting MS, bij wie de ziekte voldoende recente ziekte-activiteit vertoont. Het wordt ook voorgesteld bij een patiënt met één acute gebeurtenis van demyelinisatie, die echter elementen bevat die een hoog risico vormen op overgang naar multiple sclerose in de strikte zin (CIS). Een tweedelijnsbehandeling wordt ingezet wanneer er ziekte-activiteit doorbreekt onder een eerstelijnsbehandeling, of wanneer de ziekte vanaf het begin erg agressief verloopt. Anno 2022 kunnen we echter niet voorspellen wie op welke behandeling het best zal reageren.

De MS-Liga wil met deze tekst de personen met MS en hun familie en de zorgverstrekkers inleidende informatie verstrekken over de aard en de werkingwijze van deze producten.

Uw neuroloog is de meest geschikte persoon om verder toelichting te geven bij de stroom aan informatie die in allerlei brochures en op het internet verschijnt. Hij/zij zal dieper kunnen ingaan op die vragen die u persoonlijk aanbelangen en u helpen bij de keuze van het product dat voor u het meest geschikt is.

## **VORMEN VAN MS**

MS kan op verschillende manieren verlopen. Meestal begint de ziekte met aanvallen van neurologische verschijnselen, ook exacerbaties of opflakkingen genoemd, die gevolgd worden door een volledig of onvolledig herstel. Tussen de aanvallen in is er weinig of geen verandering. Dit ziekteverloop noemt men de *relapsing-remitting* vorm. Na verloop van jaren vermindert het aantal aanvallen bij personen met de relapsing-remitting vorm van MS. Bij een groot aantal van hen wordt op de duur een gestage achteruitgang merkbaar, los van de aanvallen. Men spreekt dan over de *secundair progressieve* fase. Bij een kleine minderheid van de patiënten verloopt de ziekte vanaf het begin progressief. Deze vorm noemt men *primair progressief*.

Alle behandelingen met een effect op het ziekteverloop bij MS hebben een gunstige invloed via het verminderen van de ontstekingsactiviteit, wat zich uit in een vermindering van het aantal opflakkingen. Zij hebben geen duidelijk effect op de progressieve fase van de ziekte. Indien er bij personen met primair progressieve MS aanwijzingen zijn voor ontstekingsactiviteit, dan kan een behandeling met Ocrevus® overwogen worden.

## **BEHANDELING VAN OPFLAKKERINGEN**

Indien een MS-opflakking matig tot ernstig van aard is, dan kan het toedienen van hoge dosissen glucocorticoïden overwogen worden. Meestal zal de medicatie toegediend worden via intraveneuze weg. Deze behandeling kan het herstel van de opflakking bespoedigen. Er zijn geen aanwijzingen dat deze behandeling ook het niveau van het herstel zal verbeteren. Het is belangrijk om daarbij infecties uit te sluiten, en de gepaste maatregelen te nemen indien er aandoeningen zijn die door deze behandeling kunnen ontregeld geraken (hoge bloeddruk, suikerziekte).

Voor ernstige opflakkingen die niet voldoende herstellen, kan plasmaferese overwogen worden. Plasmaferese is een techniek die erin bestaat de bloedcellen te scheiden van het eiwitrijke plasma. De bloedcellen worden dan in albumine opnieuw in de patiënt ingebracht. Met deze techniek, die haar doeltreffendheid heeft bewezen in de behandeling van de acute fasen van verscheidene auto-immuunziekten, kunnen schadelijke moleculen, zoals ziekteverwekkende antistoffen, uit de bloedsomloop worden verwijderd. Plasmaferese is aangewezen bij ernstige MS-

opflakkingen, die onvoldoende reageren op glucocorticoïden. Meestal schrijft men 5 plasmaferese-sessies voor een periode van 2 weken, aan te vatten na de corticotherapie.

## **ALGEMENE GEZONDHEID EN SYMPTOOMBEHANDELING**

Wat strikt gezien buiten het onderwerp van deze brochure valt, is het belang van het nastreven van een optimale algemene gezondheid en de mogelijkheid om symptomen te behandelen bij personen met MS. Toch is het belangrijk om dit kort aan te halen.

Er zijn heel wat leefstijlfactoren die we in positieve zin kunnen beïnvloeden. We denken hierbij aan voeding, beweging, stressmanagement, zingeving, sociale interacties, slaap en ruimere omgeving. Zorgvuldige aandacht hiervoor in functie van het mentaal en fysiek welzijn, vermindert het risico op andere fysieke of mentale aandoeningen. Dit kan ook een positieve invloed hebben op de levenskwaliteit, de keuze van behandeling en de mogelijke neveneffecten van medicatie bij MS. Bovendien zijn er meer en meer aanwijzingen dat het gelijktijdig hebben van meerdere aandoeningen kan bijdragen aan een minder gunstig verloop bij MS. Bepaalde aandoeningen, zoals angst of hoge bloeddruk kunnen voorkomen of behandeld worden. Daarop inzetten vormt dan ook een belangrijk onderdeel van de behandeling bij MS.

Daarnaast zijn er enkele specifieke symptoombehandelingen mogelijk, zoals bij stapmoeilijkheden, bij blaasklachten of bij hinderlijke spasticiteit. Via een verbetering van de symptoomlast kunnen zij leiden tot een verbetering van de functionele mogelijkheden en levenskwaliteit. Voor sommige behandelingen zijn er specifieke terugbetalingsvoorwaarden voorzien.

## **EERSTELIJSBEHANDELING**

### **INTERFERON-BETA, GLATIRAMEER ACETAAT, TERIFLUNOMIDE en DIMETHYLFUMARAAT.**

#### **A. Welke zijn de producten?**

*A1. Wat zijn interferonen (Betaferon<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>)?*

Interferonen zijn scheikundige stoffen die normaal in het lichaam voorkomen. Zij spelen een belangrijke rol in de regeling en werking van het afweersysteem van ons lichaam. Dit is het zogenaamde immuunsysteem dat ons beschermt tegen infecties, kanker en andere aandoeningen. Er bestaan 3 soorten interferonen - alfa, bèta en gamma - en alle drie hebben ze een regulerende werking, zowel op de stimulatie als op de onderdrukking van ons immuunsysteem. In normale omstandigheden zorgen zij voor een juist evenwicht in ons immuunsysteem.

Bij multiple sclerose is er sprake van een abnormale afweerreactie waardoor ontstekingen ontstaan van het isolatiemateriaal (de merschede of myeline) rond de zenuwdraden in de hersenen en het ruggenmerg. Veel onderzoekers denken dat interferon-gamma een belangrijke rol speelt in het ontstaan van de abnormale afweerreactie en de afbraak van de myeline die er een gevolg van is. Interferon-bèta daarentegen zou de schadelijke werking van interferon-gamma en de productie van andere stoffen die de ontsteking bevorderen, onderdrukken.

Het natuurlijk interferon-bèta kan kunstmatig worden nageemaakt en in grote hoeveelheden worden geproduceerd in levende cellen buiten het menselijk lichaam. Zo wordt Betaferon<sup>®</sup> - het interferon-bèta 1b - geproduceerd door bacteriën. Avonex<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup> en Rebif<sup>®</sup> worden gemaakt door cellen afkomstig van zoogdieren.

Interferon-bèta is beschikbaar in verschillende wijzen (onderhuids of in de spier) en frequenties van toediening (3x/week, 1 dag op 2, 1x/week, 1x/14 dagen).

*A2. Wat is glatirameeracetaat (Copaxone<sup>®</sup>)?*

Glatirameeracetaat dat vroeger copolymeer I heette, is een stof die niet in ons lichaam voorkomt, maar wel enige gelijkenis vertoont met bouwstenen van myeline. Het

bestaat uit een mengsel van vier willekeurig aaneengeschakelde aminozuren (alanine, glutaminezuur, lysine en tyrosine) en wordt volledig kunstmatig geproduceerd.

Glatirameeracetaat werkt ook in op het immuunsysteem, maar op een andere manier dan interferon-bèta, misschien door de vermenigvuldiging te onderdrukken van sommige cellen die de afbraak van myeline bevorderen.

Glatirameeracetaat kreeg de merknaam Copaxone<sup>®</sup>, dagelijks onderhuids of 3x/week toe te dienen. Eer bestaat ook een generiek (Glatiramyl<sup>®</sup>) met onderhuidse toediening 3x/week.

#### *A3. Wat is teriflunomide (Aubagio<sup>®</sup>)?*

Teriflunomide remt de werking van een stof die belangrijk is voor snel delende cellen, zoals ontstekingscellen. Het dihydro-orotaat dehydrogenase is nodig om pyrimidines aan te maken en deze zijn dan weer vereist voor de snelle vermenigvuldiging van witte bloedcellen bij een ontstekingsproces. Teriflunomide remt het dihydro-orotaat dehydrogenase, zodat uiteindelijk ook het ontstekingsproces wordt afgeremd.

Teriflunomide kreeg de merknaam Aubagio<sup>®</sup>.

#### *A4. Wat is dimethylfumaraat (Tecfidera<sup>®</sup>)?*

Het precieze werkingsmechanisme van dimethylfumaraat is niet gekend. Het activeert het Nrf2-pad, dat belangrijk is bij de verdediging van onze cellen tegen toxische invloeden die bijv. ontstaan bij een ontstekingsproces. Cellen zijn op die manier beter bestand tegen deze beschadigingen. Dimethylfumaraat beperkt dus de nadelige gevolgen van het ontstekingsproces.

Dimethylfumaraat kreeg de merknaam Tecfidera<sup>®</sup>.

### **B. Wat mag men verwachten van een behandeling met interferon-bèta, glatirameeracetaat, teriflunomide of dimethylfumaraat?**



Deze geneesmiddelen kunnen de al aangebrachte beschadiging van het zenuwstelsel niet herstellen. Ze kunnen wel de ontstekingsreactie in het zenuwstelsel en de ziekteverschijnselen die daarmee gepaard gaan afremmen. Er werd in studies aangetoond dat personen met MS die opflakkingen vertoonden en die behandeld werden met interferon-bèta, glatirameeracetaat of teriflunomide, gemiddeld 30% minder aanvallen deden dan patiënten die geen actief medicijn (placebo) hadden gekregen. Voor dimethylfumaraat gaat het over een relatieve aanvalsreductie van 40-50%. Bij patiënten die geen aanvallen meer deden of die er nooit hadden gedaan, leek er geen gunstig effect op te treden.

**C. Op welke manier moeten Betaferon<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Copaxone<sup>®</sup>, Aubagio<sup>®</sup> en Tecfidera<sup>®</sup> worden bewaard en toegediend?**

Het bewaren van de geneesmiddelen kan variëren naargelang de gebruikte substantie. Sommige moeten in de koelkast worden bewaard, andere mogen op kamertemperatuur worden gehouden.

Aubagio<sup>®</sup> en Tecfidera<sup>®</sup> zijn beschikbaar onder de vorm van een pil. De andere producten worden onderhuids of in de spier toegediend. De toedieningsfrequentie hangt af van het specifieke product.

**D. Welke patiënten komen in aanmerking voor een behandeling met een interferon-bèta, glatirameeracetaat, teriflunomide of dimethylfumaraat, vergoed door de ziekenfondsen?**

Omdat behandeling met deze producten slechts een gedeeltelijk effect heeft, met name een gedeeltelijke vermindering van het aantal aanvallen, en op jaarbasis meer dan 10.000 EUR per patiënt kost, heeft het RIZIV strikte voorwaarden verbonden aan de terugbetaling van deze medicijnen. Ze worden voorbehouden voor patiënten die een duidelijke ziekte-activiteit vertonen o.v.v. opflakkingen. De neuroloog moet aan de adviserende geneesheer van het ziekenfonds van de patiënt jaarlijks een verslag bezorgen waarin wordt aangetoond dat de patiënt aan de vereiste criteria voor vergoeding beantwoordt.

Hoelang men de behandeling met deze producten dient verder te zetten, is niet altijd duidelijk en hangt af van de klinische evolutie. Doorgaans wordt het een behandeling van lange duur.

Wanneer een persoon die behandeld wordt met deze medicijnen een aanval doormaakt, hoeft deze behandeling niet onderbroken te worden om corticoïden toegediend te krijgen.

### **E. Hoe kan men het effect van de behandeling beoordelen?**

Omdat een behandeling met interferon-bèta, glatirameeracetaat, teriflunomide of dimethylfumaraat de ziekte-activiteit afremt, maar niet stopt, kunnen aanvallen en/of een verdere achteruitgang optreden. Wanneer over het verloop van een jaar het aantal aanvallen toeneemt of de achteruitgang versnelt in vergelijking met de jaren voordien, kan dit een reden zijn om de behandeling te veranderen of te stoppen.

### **F. Welke zijn de bijwerkingen?**

#### *F1. Interferon-bèta*

De onmiddellijke bijwerkingen van interferon-bèta verschillen lichtjes afhankelijk van het type dat wordt gebruikt en de manier waarop het wordt ingespoten. De meeste vormen van interferon-bèta worden onderhuids geïnjecteerd (Rebif<sup>®</sup>, Betaferon<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>), Avonex<sup>®</sup> wordt in de spier gespoten. We merken op dat Plegridy<sup>®</sup> eveneens beschikbaar is in een vorm die in de spier wordt gespoten.

Een ontstekingsreactie op de plaats van de inspuiting en een griepachtige toestand in de eerste weken na de aanvang van de behandeling komen niet zelden voor. Beperkte neveneffecten, zichtbaar in het bloed, zijn mogelijk, zeker bij het begin van de behandeling. Om die reden worden vaak enkele bloedonderzoeken verricht tijdens de eerste jaren van de behandeling.

#### *F2. Glatirameeracetaat*

De bijwerkingen van glatirameeracetaat zijn zeer beperkt. Een lokale reactie op de plaats van de onderhuidse inspuiting met roodheid en verharding kan voorkomen en

tijdelijk hinderlijk zijn, maar verdwijnt meestal na enkele weken. Meer opmerkelijk is een algemene reactie die onmiddellijk na de inspuiting bij ongeveer 15 procent van de patiënten een keer kan voorkomen en bestaat uit een rood oplopend aangezicht, soms pijn over de borst met hartkloppingen, ademhalingsstoornissen en angstgevoel. Deze verschijnselen duren minder dan dertig minuten en gaan spontaan voorbij. De reactie zal bij eenzelfde patiënt zelden meer dan een keer voorkomen.

### *F3. Teriflunomide (Aubagio®)*

Teriflunomide is een pil die elke dag wordt ingenomen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn haaruitval, diarree, een verminderd aantal witte bloedcellen en leverfunctiestoornissen. Dit laatste wordt via bloedonderzoeken opgevolgd. Doorgaans zijn deze veranderingen tijdelijk.

### *F4. Dimethylfumaraat (Tecfidera®)*

Dimethylfumaraat is een pil die tweemaal per dag moet worden ingenomen. Buikkrampen en flushing (rood aanlopen van en branderig gevoel ter hoogte van het gelaat, en soms het hele lichaam na inname van de medicatie) zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen, die vaak het meest uitgesproken zijn de eerste maanden.

## **G. Wat met zwangerschap?**

Veiligheidshalve zullen de meeste van deze producten niet voorgeschreven worden bij zwangere vrouwen. Vrouwen die zwanger wensen te worden, en vrouwen die borstvoeding willen geven, bespreken dit best vooraf met hun neuroloog.

Interferonen mogen worden toegediend tijdens de zwangerschap en zelfs het geven van borstvoeding. Copaxone® mag worden toegediend tijdens de zwangerschap. Tysabri® mag worden toegediend tot het einde van de 6<sup>e</sup> maand zwangerschap. Tecfidera® mag worden genomen tot de bevestiging van een positieve zwangerschapstest.

In al deze situaties moet de risico-batenbalans individueel worden besproken met de neuroloog.

Voor Aubagio<sup>®</sup>, maar ook voor Gilenya<sup>®</sup> en verwante geneesmiddelen (Zeposia<sup>®</sup>, Ponvory<sup>®</sup> en Mayzent<sup>®</sup>) geldt een strenge tegenaanwijzing voor zwangerschap, aangezien het product ingrijpt op celdeling. Bovendien blijft het product lange tijd in het bloed indien geen speciale uitwasprocedure wordt gevolgd. Raadpleeg de neuroloog voor informatie die specifiek op uw situatie van toepassing is.

Volgens de bijsluiter, kan een zwangerschap worden overwogen 12 maanden na de stopzetting van Ocrevus<sup>®</sup>, 6 maand na de stopzetting van Kesimpta<sup>®</sup> of van Mavenclad<sup>®</sup> en 4 maanden na het stoppen van Lemtrada<sup>®</sup>.

**TWEDELIJNSBEHANDELING: TYSABRI<sup>®</sup>, GILENYA<sup>®</sup>, ZEPOSIA<sup>®</sup>,  
MAYZENT<sup>®</sup>, PONVORY<sup>®</sup>**

**A. Tweedelijnsbehandeling met Tysabri<sup>®</sup>**

*a. Wat is Tysabri<sup>®</sup>?*

Tysabri<sup>®</sup>, de commerciële naam voor natalizumab, is een medicijn bestaande uit antilichamen, die gericht zijn tegen een eiwit aan de oppervlakte van de witte bloedcellen. Hierdoor kunnen deze laatste zich niet meer vasthechten aan de bloedvatwand. Als gevolg daarvan geraken er minder cellen in de hersenen en ontstaan er veel minder ontstekingshaarden.

*b. Hoe werkt Tysabri<sup>®</sup>?*

In normale omstandigheden zorgt de bloedhersenbarrière ervoor dat cellen en andere stoffen de bloedbaan niet kunnen verlaten. Tijdens opflakkingen van multiple sclerose blijken actieve witte bloedcellen vanuit de bloedbaan naar de hersenen en het ruggenmerg te trekken. Om uit het bloedvat te geraken, moeten de cellen zich even vasthaken aan een eiwitmolecule (adhesie-molecule) in de vaatwand. Eenmaal binnen in de hersenen en het ruggenmerg brengen die witte bloedcellen op verschillende plaatsen ontstekingen met zich mee, met mogelijke myelineafbraak en schade tot gevolg. Tysabri<sup>®</sup> zal zich aan de witte bloedcellen in de bloedbaan binden waardoor deze niet meer doorheen de bloedvatwand kunnen geraken. Zo wordt het ontstekingsproces bij MS sterk afgeremd.

Uit klinische studies blijkt dat Tysabri<sup>®</sup> het aantal MS-opflakkingen over een periode van twee jaar met 68% vermindert en het risico op achteruitgang halveert in vergelijking met placebo-behandelde patiënten. Het betreft een preventief gerichte behandeling waarvan niet mag verwacht worden dat de reeds opgelopen schade hersteld kan worden.

*c. Hoe wordt Tysabri<sup>®</sup> toegediend?*

Tysabri<sup>®</sup> wordt elke 4 weken aan een dosis van 300 mg via een infuus in een ader (meestal arm) toegediend gedurende ongeveer één uur. Een recente studie heeft aangetoond dat dit ook elke 6 weken kan, met dezelfde doeltreffendheid. Deze behandeling gebeurt onder medisch toezicht, doorgaans in het dagziekenhuis. Sinds

eind 2021 is Tysabri<sup>®</sup> ook beschikbaar in een vorm die onderhuids wordt toegediend in het ziekenhuis.

d. Welke zijn de nevenwerkingen van Tysabri<sup>®</sup>?

- De meest voorkomende bijwerkingen zijn: urineweginfecties, bovenste luchtweginfecties, netelroos, hoofdpijn, duizeligheid, braken, misselijkheid, gewrichtspijnen, koorts en vermoeidheid.
- Bij maximaal 4 % van de behandelde patiënten traden er tijdens de klinische studies overgevoelighedsreacties op (huiduitslag, shock, ...) en dit tijdens de infusie of maximaal binnen 1 uur na het infuus.
- De meest gevreesde bijwerking is PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie), een progressieve herseninfectie met het JC virus. Meer dan de helft van de bevolking is drager van dit virus, wat op zichzelf niet schadelijk is. Door gebruik van Tysabri<sup>®</sup> echter kan het virus de hersenen besmetten en zo tot PML leiden. Indien vroegtijdig ontdekt, kan het verloop hiervan gunstig zijn, soms zelfs asymptomatisch. Meer dan 20% echter overleeft deze verwikkeling niet, en heel wat anderen houden er ernstige restletsels aan over. Men weet inmiddels dat het risico op PML toeneemt indien men drager is van het JC virus, zoals blijkt uit de aanwezigheid van JC virusantistoffen, meer dan 2 jaar behandeld wordt met Tysabri<sup>®</sup>, en in het verleden werd behandeld met therapieën die het immuunsysteem onderdrukken (niet de immunomodulerende producten zoals interferon- $\beta$  of glatirameeracetaat). Het radiologisch beeld kan helpen om de diagnose vroegtijdig te stellen. Via een lumbaalpunctie kan het hersenvocht onderzocht worden op de aanwezigheid van het virus. Bij vermoeden van deze infectie zal de behandeling met Tysabri<sup>®</sup> onmiddellijk stopgezet worden. Een oorzakelijke behandeling voor PML is niet beschikbaar.

## **B. Behandeling met Gilenya<sup>®</sup>, Zeposia<sup>®</sup>, Ponvory<sup>®</sup> en Mayzent<sup>®</sup>**

### **Gilenya<sup>®</sup>**

a. *Wat is Gilenya<sup>®</sup> en hoe werkt het?*

Gilenya<sup>®</sup>, de commerciële naam voor fingolimod, vermindert het aantal nieuwe ontstekingen in de hersenen en het ruggenmerg door bepaalde subtypes van witte bloedcellen te verhinderen om vrij in het lichaam te bewegen en hierbij schade te gaan berokkenen in het centraal zenuwstelsel. Deze witte bloedcellen worden als het ware 'geparkeerd' in de lymfeklieren. Hieruit volgt dat het aantal in het bloed circulerende witte bloedcellen laag is bij behandeling met Gilenya<sup>®</sup>, wat weer kan normaliseren wanneer de therapie gestopt wordt. Personen die met Gilenya<sup>®</sup> behandeld worden, doen 55% minder opflakkingen dan zij die in de studies placebo kregen.

De geneesmiddelen die onlangs op de markt zijn gekomen (Zeposia<sup>®</sup>, Ponvory<sup>®</sup>, Mayzent<sup>®</sup>), werken op dezelfde manier, maar zijn wel selectiever dan Gilenya<sup>®</sup>.

*b. Hoe wordt Gilenya<sup>®</sup> toegediend?*

Gilenya<sup>®</sup> wordt dagelijks als een pil ingenomen.

*c. Welke zijn de nevenwerkingen van Gilenya<sup>®</sup>?*

- Aan het begin van de behandeling veroorzaakt Gilenya<sup>®</sup> een vertraging van de hartslag. Om dit goed op te volgen worden hartslag en bloeddruk tijdens de eerste 6 uur met een monitor gevolgd in het ziekenhuis.
- Bij gebruik van Gilenya<sup>®</sup> kan men iets makkelijker infecties krijgen, wellicht omdat er minder circulerende witte bloedcellen zijn die als het ware de verdediging tegen kiemen kunnen waarborgen. Naast luchtweginfecties is ook zona een vaak voorkomende infectie.
- In zeldzame gevallen treedt er maculair oedeem op, wat zich kan uiten ovv wazig zicht, of moeite om kleuren en scherpe details te zien. Bij stopzetten van de behandeling met Gilenya<sup>®</sup> gaat dit meestal voorbij.
- Gilenya<sup>®</sup> kan afwijkende leverfunctietesten veroorzaken. In zeldzame gevallen leidt dit tot een stopzetting van de behandeling.

**Zeposia<sup>®</sup>**

*a. Hoe wordt Zeposia<sup>®</sup> toegediend en wat zijn de bijwerkingen?*

Zeposia® wordt ook dagelijks ingenomen als een pil. Aangezien de behandeling wordt aangevat met progressieve dosis, moeten hartslag en bloeddruk de eerste dag niet 6 uur gevolgd worden. De bijwerkingen zijn dezelfde als bij Gilenya®.

### **Mayzent®**

a. *Hoe wordt Mayzent® toegediend en wat zijn de bijwerkingen?*

Mayzent® wordt ook dagelijks ingenomen als een pil. Aangezien de behandeling wordt aangevat met progressieve dosis, moeten hartslag en bloeddruk de eerste dag niet 6 uur gevolgd worden. De bijwerkingen zijn dezelfde als bij Gilenya®.

Alvorens een behandeling met Mayzent® te starten, moet een genetische analyse worden uitgevoerd, om te bepalen of het geneesmiddel door de lever correct gemetaboliseerd wordt. Als dat niet zo is, kan afhankelijk van het resultaat van de analyse ofwel de dosis verlaagd worden, ofwel de behandeling volledig worden afgeraden.

### **Ponvory®**

a. *Hoe wordt Ponvory® toegediend en wat zijn de bijwerkingen?*

Ponvory® wordt ook dagelijks ingenomen als een pil. Aangezien de behandeling wordt aangevat met progressieve dosis, moeten hartslag en bloeddruk de eerste dag niet 6 uur gevolgd worden. De bijwerkingen zijn dezelfde als bij Gilenya®.



## **TWEDELIJNSBEHANDELING MET MAVENCLAD®** (Cladribine)

### *1. Wat is cladribine?*

Dit geneesmiddel werd vele jaren geleden ontwikkeld, aanvankelijk om er een specifiek type leukemie mee te behandelen. Meer dan vijftien jaar geleden intussen kon het langs orale weg worden toegediend. Het heeft een heel bijzonder werkingsmechanisme: binnen de cellen moet een molecule worden geactiveerd die zich daar ophoopt en ze doet afsterven (apoptose). Omwille van een specifiek evenwicht in de immuuncellen tussen het activerende enzym (kinase) en het enzym dat het product onwerkzaam maakt (fosfatase), richt het geneesmiddel zich op de cellen die betrokken zijn bij het mechanisme van MS. Naarmate de behandeling wordt voortgezet, neemt het aantal B- en T-lymfocyten geleidelijk af en bereikt het zo'n drie maanden na de inname van het geneesmiddel een minimale waarde. Het immuunsysteem zal de lymfocytenpopulaties geleidelijk heropbouwen met een ander dan het voorheen bestaande profiel. Dit geneesmiddel behoort tot de SIRT-behandelingen (*Selective Immune Reconstitution Therapy*) die blijvende wijzigingen in het immuunsysteem teweegbrengen

### *2. Hoe wordt Mavenclad® toegediend?*

Langs orale weg, met een posologie van 3,5 mg per kilo lichaamsgewicht, verdeeld over 2 cycli van 2 behandelingsweken in twee jaar. Er is een eerste behandelingsweek (5 dagen) in de eerste maand van het eerste jaar, en een tweede week in de tweede maand van het eerste jaar. Daarna neemt de patiënt geen geneesmiddel tot het volgende jaar. Op basis van de resultaten van de bloedanalyse volgt dan een tweede cyclus van twee behandelingsweken, in de eerste en tweede maand van het tweede jaar.

### *3. Welke patiënten krijgen deze behandeling?*

Ze is voorbehouden aan patiënten die vanaf het begin aan agressieve MS lijden of bij wie een eerstelijnsbehandeling onvoldoende aanslaat. Het gaat dus om een 'klassieke' tweedelijnsindicatie.

#### 4. *Wat zijn de bijwerkingen van Mavenclad?*

Het geneesmiddel wordt uitstekend verdragen, zonder bijzondere bijwerkingen ten opzichte van de placebo. In de maanden na de toediening moet het aantal circulerende lymfocyten in de gaten worden gehouden. Er moet een middel ter preventie van zona worden toegediend als het aantal lymfocyten lager is dan 200 per ml, wat uitzonderlijk is. Deze infecties met het VZV-virus werden vaker gemeld in vergelijking met de groep patiënten die behandeld werden met placebo. Vóór het gebruik moet worden gecontroleerd of de patiënt antilichamen heeft die hem beschermen tegen het varicellazostervirus (VZV); als dat niet het geval is, moet de patiënt vóór de behandeling gevaccineerd worden. Een eventuele latente tuberculose moet eveneens worden uitgesloten met behulp van een bloedtest (Quantiferon). Het geneesmiddel mag alleen worden toegediend als het aantal lymfocyten ten minste  $1000 /\text{mm}^3$  bedraagt voor het eerste behandelingsjaar, en meer dan  $800/\text{mm}^3$  voor het tweede jaar. Op basis van de huidige gegevens mag worden aangenomen dat het geneesmiddel vier jaar lang effect heeft. Na die periode kan een ander geneesmiddel worden gebruikt. Sommige auteurs overwegen ook een aanvullende cyclus van Mavenclad® als de ziekte opnieuw een ontstekingsactiviteit laat zien. Dit standpunt is evenwel op wetenschappelijk en administratief vlak nog niet gevalideerd.

## **TWEDELIJNSBEHANDELING MET OCREVUS® en KESIMPTA®**

### *a. Hoe werken Ocrevus® en Kesimpta®?*

Ocrevus®, de commerciële naam voor ocrelizumab, is een medicijn bestaande uit antilichamen, die gericht zijn tegen een oppervlakte-eiwit (CD20) op de B-lymfocyten. CD20 wordt gevonden op pre-B-cellen, volwassen B-cellen en geheugen-B-cellen, niet op lymfoïde stamcellen en plasmacellen. Er wordt aangenomen dat de vermindering in het aantal en de werking van B-cellen die CD20 tot expressie brengen leidt tot een verminderde interactie met de T-cellen en zo leiden tot een verminderde immuunactivatie.

Kesimpta®, de commerciële naam voor ofatumumab, is eveneens gericht tegen het oppervlakte-eiwit CD20 en werkt dus op dezelfde manier als ocrelizumab.

### *b. Wat zijn de indicaties van Ocrevus® en Kesimpta®?*

Indien aan strikte voorwaarden voldaan is, kunnen de medicijnen ingezet worden voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve relapsing multiple sclerose. Ocrevus® kan eveneens toegediend worden aan volwassen patiënten met een vroege primair progressieve multiple sclerose, op basis van criteria zoals de ziekteduur, de mate van invaliditeit en beeldvormende kenmerken die suggestief zijn voor ontstekingsactiviteit.

### *c. Hoe worden Ocrevus® en Kesimpta® toegediend?*

Ocrevus® wordt toegediend via intraveneuze toediening aan een dosis van 600 mg per keer. De toedieningen worden voorzien om de 6 maanden. Een eerste toediening van 600 mg wordt opgesplitst in 2 aparte toedieningen van 300 mg, met 14 dagen tussen. Voorafgaand aan elke infusie wordt premedicatie toegediend om de kans op injectiereacties te verminderen. Het gaat over cortisone, een antihistaminicum en paracetamol. Kesimpta® wordt 1x/week onderhuids geïnjecteerd. Het vereist geen premedicatie.

Het wordt aanbevolen om voor de start van de behandeling de immuunstatus te bepalen. Patiënten die ernstig immuungecompromitteerd zijn (d.w.z. patiënten met lymfopenie, neutropenie, hypogammaglobulinemie), mogen niet behandeld worden. medicijnen uitgesteld tot de infectie verdwenen is.

*d. Welke zijn de nevenwerkingen van Ocrevus® en Kesimpta®?*

- Infusie-gerelateerde reacties van Ocrevus® zoals jeuk, huiduitslag, geïrriteerde keel, blozen, bloeddrukdaling, lichte temperatuurverhoging, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en snelle pols kunnen zich voordoen binnen 24 uur na de infusie. Daarnaast worden er bovenste luchtwegen infecties en herpesinfecties vermeld, evenals een verlaagde immunoglobulinespiegel en een verlaagd aantal lymfocyten. Een verhoogde incidentie van ernstige infecties werd waargenomen tijdens episoden van bevestigde verlaagde lymfocytenwaarden bij patiënten die met ocrelizumab werden behandeld. Het aantal ernstige infecties was te laag om definitieve conclusies te trekken.
- Er kunnen algemene voorbijgaande reacties (hoofdpijn, roodheid) optreden bij de eerste injectie van Kesimpta®. Net als bij Ocrevus® bestaat een verhoogd risico op infecties, een verlaagde immunoglobulinespiegel en/of verlaagde lymfocytenwaarden.

Tijdens de behandeling met Ocrevus® werd een verminderde respons (antistofvorming) op vaccinaties vastgesteld. Er zijn geen gegevens over vaccinatie beschikbaar voor Kesimpta®. Het is dus wenselijk om de vaccinatiestatus voor de start te optimaliseren.

*e. Na hoeveel tijd zijn de effecten van de behandeling omkeerbaar?*

Na stopzetting van Ocrevus® duurt het gemiddeld 72 weken (tussen 27 en 175 weken) na de laatste infusie eer de B-cellen teruggekeerd zijn naar de basiswaarde voor de start van de behandeling.

Na stopzetting van Kesimpta® keren de B-cellen binnen 24 tot 36 weken terug naar de basiswaarde bij de helft van de patiënten.

## **DERDELIJNSBEHANDELING MET LEMTRADA®**

### *a. Wat is Lemtrada®?*

Lemtrada® is de handelsnaam voor alemtuzumab. Alemtuzumab is een monoclonaal antilichaam dat zich bindt aan CD52, een eiwit dat in hoge mate aanwezig is op het oppervlak van bepaalde T- en B-cellen, en in mindere mate aan andere ontstekingscellen. Hierdoor kunnen deze cellen minder goed ontstekingen veroorzaken.

### *b. Hoe wordt Lemtrada® toegediend?*

Lemtrada® wordt via een ader toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen. Eén jaar later volgt opnieuw een behandeling gedurende 3 dagen. Om bepaalde bijwerkingen te onderdrukken worden gelijktijdig ook corticoïden toegediend via het infuus. Tijdens de toediening moeten de middelen voor een adequate behandeling van overgevoeligheids- en/of anafylactische reacties beschikbaar zijn. Om een tijdige diagnose en behandeling van de meest voorkomende bijwerkingen, met name auto-immuunziekten en infecties toe te laten, moeten specialisten en een adequate medische uitrusting beschikbaar zijn.

### *c. Wat zijn de neveneffecten van Lemtrada®?*

Tijdens de behandeling komen algemene bijwerkingen voor, zoals koorts, onwelzijn, misselijkheid.

Het aantal in het bloed circulerende witte bloedcellen daalt sterk na toedienen van alemtuzumab. Hierdoor kan men meer vatbaar worden voor infecties. Het gebruik van alemtuzumab gaat ook gepaard met een verhoogd risico op andere auto-immuunaandoeningen. Deze zijn alle behandelbaar indien zij op tijd ontdekt worden. Het is daarom belangrijk om klachten en symptomen die op deze aandoeningen wijzen aan de arts te melden.

- Auto-immuun schildklierlijden: de schildklier kan te traag of te snel beginnen werken. Symptomen die hierop kunnen wijzen zijn gewichtsveranderingen, zweten, veranderingen in hartslag, vermoeidheid, zenuwachtigheid. Auto-immuun schildklierlijden komt voor bij een derde van de met alemtuzumab behandelde patiënten.

- Auto-immune trombocytopenische purpura: hierbij ontstaat in zeldzame gevallen (1%) een auto-immune reactie tegen de bloedplaatjes, waardoor de bloedstolling in het gedrang komt. Men ontwikkelt gemakkelijker een bloedneus, blauwe plekken, tandvleesbloedingen, kleine verkleurde vlekjes op de huid.
- Auto-immuun nierlijden: hierbij ontstaat bij 0.3% van de behandelde patiënten een auto-immune reactie tegen het filtersysteem van de nier, waardoor deze zijn filterende en zuiverende werking niet meer goed kan uitvoeren.
- Auto-immuun leverlijden: er zijn gevallen gemeld van leverschade, waaronder stijging van leverenzymen en autoimmuunhepatitis (inclusief fatale gevallen) bij patiënten die behandeld werden met Lemtrada<sup>®</sup>. Vóór en tijdens de behandeling dient de leverfunctie te worden gecontroleerd.
- Gedurende het postmarketinggebruik werd melding gemaakt van bloeding thv de longen, hartinfarct, beroerte en dissectie thv de halsslagaders (bijvoorbeeld a. vertebralis, a. carotis). In de meeste gevallen ontstonden de symptomen 1-3 dagen na de Lemtrada<sup>®</sup>-infusie.
- Lemtrada<sup>®</sup> kan het risico op ontsteking van de galblaas zonder aanwezigheid van steentjes verhogen. In klinische studies ontwikkelden 0,2% van de met Lemtrada<sup>®</sup> behandelde MS-patiënten dergelijke ontsteking in vergelijking met 0% van de patiënten behandeld met INFB-1a.

Januari 2022