



BETERE MS-ZORG DOOR GEPERSONALISEERDE BEHANDELSHEMA'S



**A.A. (ALYSSA)
TOOROP MD-PHD**
afdeling Neurologie,
MS Centrum Amsterdam,
Amsterdam UMC

.....

Monoklonale antilichamen zoals natalizumab en ocrelizumab zijn krachtige middelen in de behandeling van multiple sclerose (MS). Deze effectieve maar dure medicijnen worden bij iedere patiënt volgens hetzelfde, standaard behandelingschema toegediend, maar de vraag is of dat eigenlijk wel nodig is. Arts-onderzoeker Alyssa Toorop en haar collega's van het MS Centrum Amsterdam (Amsterdam UMC) zoeken dat uit.

TEKST Marlies Noordzij

Het middel Tysabri[®] met de werkzame stof natalizumab geldt als een van de meest effectieve (onderhouds)therapieën voor MS. Eerder onderzoek toonde aan dat het middel ten opzichte van placebo het aantal exacerbaties van MS met 68% vermindert en het aantal aankeurende laesies – uitingen van MS-ziekteactiviteit – met 92%.¹ Natalizumab is een monokonaal antilichaam dat ervoor zorgt dat witte bloedcellen niet in het centrale zenuwstelsel terechtkomen. Zo worden de ontstekingen in de hersenen en ruggenmerg die kenmerkend zijn bij MS geremd. Voor de standaardbehandeling krijgen patiënten eens per vier weken 300 milligram natalizumab via een infuus toegediend.

ERNSTIGE BIJWERKING

‘Het standaard behandelschema is voor iedere patiënt hetzelfde en eigenlijk is dat gek, want biologisch gezien is iedere patiënt anders’, vertelt Toorop. Bovendien heeft het

gebruik van natalizumab ook een keerzijde. ‘Een groot nadeel is dat het middel door de verminderde immuniteit in de hersenen risico geeft op het ontwikkelen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is een ernstige demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel, veroorzaakt door het JC-virus’, legt Toorop uit. ‘Deze complicatie is gelukkig heel zeldzaam, maar kan wel tot onherstelbare hersenschade leiden. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de kans op PML lager is bij een uitgestelde behandeling met natalizumab.’

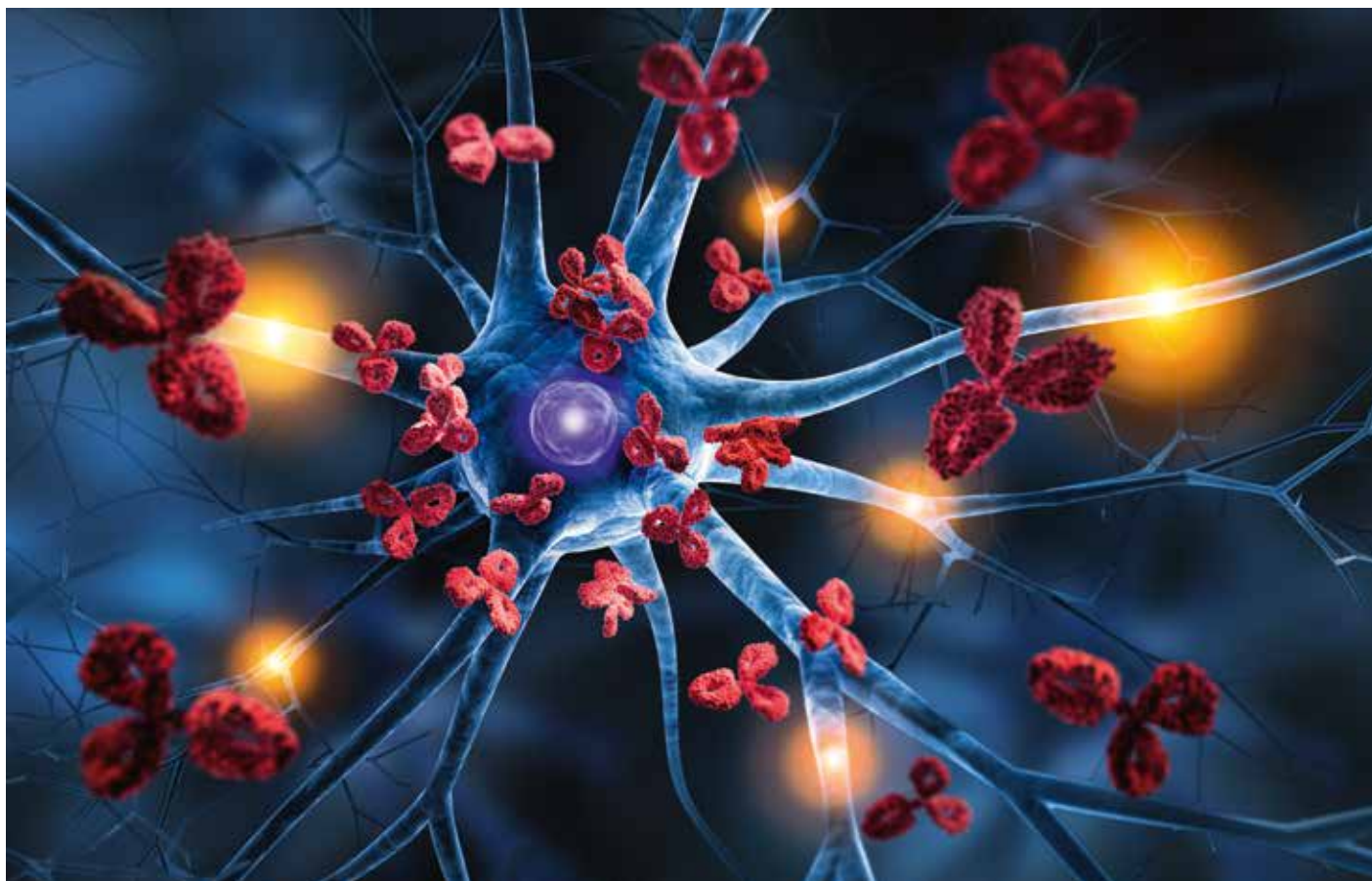
MEER VOORDELEN

Een lager risico op PML is niet het enige voordeel van een lagere toedieningsfrequentie van natalizumab. Een verlengd natalizumab behandelinterval (‘extended interval’) betekent namelijk ook een verminderde belasting voor de patiënt, omdat hij of zij minder vaak naar het ziekenhuis hoeft te komen. ‘MS is een chronische

ziekte en dus loopt het aantal ziekenhuisbezoeken over de jaren flink op’, aldus Toorop. ‘Daarnaast zorgt minder vaak behandelen tot minder bijwerkingen van het infuus. Tot slot levert het aangepaste behandelingschema aanzienlijk lagere kosten op.’ Maar is het middel wel net zo effectief bij een lagere behandelingsfrequentie?

EERDER ONDERZOEK

Toorop vertelt dat eerdere studies aantoonde dat bij standaarddosering de meeste patiënten 4 weken na het infuus – dus vlak voor toediening van een nieuwe dosis – nog ruim voldoende natalizumab in het bloed hadden. Op basis van die informatie startten haar collega’s in 2016 een Nederlands multicenter onderzoek om te kijken of ze naar een gepersonaliseerd behandelingschema met mogelijk langere intervallen tussen de infusen toe konden werken.² ‘Bij de 61 deelnemers aan de zogenaamde PDNMS-trial werd op basis van de dalspiegel natalizumab (de concentratie 4 weken na het





infuus) bepaald wanneer een volgende dosis nodig was. Op die manier kon voor een heel groot deel van de patiënten, zo'n 85%, de dosis natalizumab om de 5, 6 of soms zelf 7 of 8 weken gegeven worden in plaats van om de 4 weken. Dit bleek bij alle patiënten uit het onderzoek veilig en effectief te zijn.'

NEXT-MS

Om op grotere schaal te onderzoeken of een gepersonaliseerde behandeling goed werkt en om deze manier van behandelen in heel Nederland mogelijk te maken, werd in 2020 begonnen met een vervolgonderzoek: de Natalizumab EXTended in MS (NEXT-MS)-studie. In de studie, die wordt gefinancierd door de Stichting MS Research, de Hersenstichting en het Innovatiefonds Zorgverzekeraars, wordt wederom een groep bestudeerd met het standaard behandel-schema en een groep met langere intervallen tussen de infusen. Deze laatste groep heeft een streefwaarde voor de natalizumab-dalspiegel van 10 µg/ml. Toorop legt uit dat daarnaast nog een derde groep patiënten wordt bekeken. 'Deze groep heeft een lagere streefwaarde voor de natalizumab-dalspiegel van 5 µg/ml. We waren benieuwd of in deze patiëntengroep het tijdsinterval tussen de giften mogelijk nóg verder verlengd kan worden.'

TUSSENSTAND

Ondertussen is de NEXT-MS-studie tweeëneenhalf jaar bezig en zijn er al ruim driehonderd deelnemers geïnccludeerd. Inmiddels is de inclusieperiode gesloten en kunnen er geen nieuwe patiënten meer starten in de studie.

Hoewel de studie nog wel even doorloopt, leveren tussentijdse analyses veelbelovende resultaten op. Toorop: 'We zien dat de derde groep deelnemers met een lagere natalizumab-streefwaarde toekan met gemiddeld één dosis natalizumab per zes weken. Een derde van de patiënten uit deze groep redt het zelfs nog langer – tot wel negen weken – tot een nieuwe gift nodig is. In de andere groep met een hogere dalspiegel is het benodigde interval tussen de doseringen gemiddeld vijf weken. Tot nu toe vinden we geen verschil in de effectiviteit wat betreft het onderdrukken van de ziekteactiviteit tussen de groepen.'

ONDERHUIDSE PRIK

'Volgens de aanvankelijke planning zou NEXT-MS in 2023 afgerond worden, maar op basis van nieuwe inzichten zijn we momenteel aan het bekijken of we een doortart gaan maken. Daardoor kan het project mogelijk iets langer gaan duren', aldus Toorop. 'Er zijn veel nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van MS. Een mooi voor-

beeld daarvan is dat natalizumab afgelopen jaar ook beschikbaar is gekomen in een subcutane variant, waarbij het middel met een onderhuidse prik wordt toegediend in plaats van via een infuus. Daarom onderzoeken we nu of een gepersonaliseerde behandeling ook met deze toedieningsmethode kan werken. Daarnaast onderzoeken we de mogelijkheid om natalizumabconcentraties te meten met een vingerprik in plaats van met een veneuze bloedafname.'

OCRELIZUMAB

Toorop richt zich in haar promotieonderzoek niet alleen op de behandeling met natalizumab, maar ook op ocrelizumab. 'Ook ocrelizumab is een effectieve therapie voor MS. Hoewel het middel ook een monoklonaal antilichaam is, werkt het volgens een ander mechanisme', legt ze uit. 'Ocrelizumab remt ontstekingen bij MS doordat het zorgt voor een algehele verlaging van het aantal B-cellen. De standaardbehandeling bestaat uit een infuus met 600 mg ocrelizumab per zes maanden. Tijdens de coronapandemie zijn we binnen de reguliere zorg begonnen om die periode van zes maanden op te rekken naar een langer interval. Dit deden we omdat we niet goed wisten wat het SARS-CoV-2-virus zou doen bij deze patiëntengroep die wordt behandeld met een middel dat de algemene

afweer verlaagt (in tegenstelling tot natalizumab). In dit geval maten we niet de bloedspiegels van het medicijn, maar de hoeveelheid B-cellen. Zolang deze afweercellen nog laag waren, kregen patiënten nog geen nieuwe gift ocrelizumab. We zagen dat uitstellen bij veel mensen mogelijk was tot ruim voorbij de zes maanden, zonder dat op korte termijn de ziekteactiviteit toenam.’

BLOOMS

Deze bevindingen vormden samen met resultaten uit andere studies de aanleiding voor nog een nieuw onderzoek: de BLOOMS-studie. ‘In dit gerandomiseerde, controlegeerde onderzoek dat mogelijk wordt gemaakt door ZonMW-programma Goed Gebruik Geneesmiddelen en Stichting Treatmeds worden 2 groepen van 150 MS-patiënten met elkaar vergeleken. Eén groep ontvangt ocrelizumab volgens het standaard behandelingschema en de andere groep krijgt een gepersonaliseerde behandeling met ocrelizumab op basis van de

concentratie B-cellen. Voor beide groepen worden MS-aanvallen, bloedwaarden, bijwerkingen, complicaties, kwaliteit van leven en behandelkosten geregistreerd en deze factoren zullen met elkaar vergeleken worden.’³

TOEKOMSTMUZIEK

Voor de toekomst heeft Toorop grote plannen met de longitudinale data die verzameld is binnen NEXT-MS. ‘We hebben al wat voorlopige analyses uit kunnen voeren, maar ik ben vooral heel benieuwd naar de uitkomsten van uitgestelde dosering op de langere termijn’, zegt Toorop. ‘En dan denk ik niet alleen aan objectieve uitkomsten zoals ziekteactiviteit en kosten, maar ook aan de verschillende vragenlijsten die we tijdens de studie hebben afgenomen, zoals de beleving van de patiënt en de klachten die ze ervaren. Zo hebben we bijvoorbeeld ook gekeken naar het zogenaamde natalizumab-uitwerkfenomeen; het verschijnsel dat mensen kort voor de volgende gift het gevoel hebben dat ze toe zijn

aan een nieuwe dosis. We willen weten of dat gevoel verandert over de tijd als het behandelingschema wordt verlengd.’

METEN IS WETEN

Voor Toorop is de belangrijkste conclusie tot nu toe dat meten enorm belangrijk is. ‘Wat mij betreft is personalized medicine de toekomst; niet alleen voor de behandeling van MS, maar ook voor veel andere aandoeningen. Daarbij spelen biologische verschillen tussen patiënten een grote rol en door het meten van verschillende parameters kunnen we de medicatie daarop afstemmen. Dat leidt tot patiëntvriendelijkere en efficiëntere zorg bij MS.’ ■

Referenties

1. Achtergrondinformatie NEXT-MS-studie.
2. Van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, et al. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS. A prospective multicenter trial. *Neurology*. 2020;95:6.
3. BLOOMS-studie: Efficacy, safety and cost-effectiveness of B cell tailored ocrelizumab versus standard ocrelizumab in relapsing remitting multiple sclerosis (BLOOMS): a randomized controlled trial.

Verkorte productinformatie Aubagio® 14 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: Aubagio® 7 mg en 14 mg bevatten per filmomhulde tablet respectievelijk 7 en 14 mg teriflunomide. **Indicaties:** Aubagio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). **Dosering:** De behandeling moet worden gestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose. **Volwassenen:** de aanbevolen dosis teriflunomide is 14 mg eenmaal per dag. **Pediatrische populatie (10 jaar en ouder):** de aanbevolen dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht: -Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg: 14 mg eenmaal daags. -Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: 7 mg eenmaal daags. Pediatrische patiënten die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, dienen over te stappen naar 14 mg eenmaal daags. **Wijze van toediening:** de filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel met wat water te worden doorgeslikt. Aubagio kan met of zonder voedsel worden ingenomen. **Kinderen (jonger dan 10 jaar):** de veiligheid en werkzaamheid van teriflunomide bij kinderen jonger dan 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Ouderen:** voorzichtigheid is geboden bij toediening van Aubagio bij patiënten van 65 jaar en ouder, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en werkzaamheid. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen; patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); zwangere vrouwen, of vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met teriflunomide, en daarna zo lang de plasmaconcentraties hoger zijn dan 0,02 mg/L. **Zwangerschap** moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling; vrouwen die borstvoeding geven; patiënten met een ernstige vorm van immunodeficiëntie, zoals AIDS; patiënten met een significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie; patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen; patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan, omdat er onvoldoende klinische ervaring beschikbaar is in deze patiëntengroep; patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom. **Waarschuwingen:** controle voorafgaand aan en tijdens de behandeling met teriflunomide; bloeddruk (regelmatig), ALAT/SGPT (Beoordeling leverenzymen minstens om de 4 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en regelmatig daarna. -Overweeg extra controle wanneer gegeven aan patiënten met pre-existente leveraandoeningen samen met andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of zoals aangegeven bij klinische klachten. Beoordeling leverenzymen om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna ten minste 8 weken gedurende minstens 2 jaar na start van de behandeling. -Bij ALAT stijgingen tussen 2-3 maal ULN moet de controle wekelijks en volledig bloedbeeld (inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling, tijdens behandeling alleen bij symptomen). **Hepatische effecten:** verhoogde leverenzymen deden zich voornamelijk voor in de eerste 6 maanden van de behandeling. Gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (drug-induced liver injury, DILI) werden waargenomen tijdens de behandeling met teriflunomide, soms levensbedreigend. De meeste gevallen van DILI traden op na een aantal weken of enkele maanden na de start van de behandeling, maar DILI kan ook bij langdurig gebruik optreden. Het risico op leverenzymverhogingen en DILI met teriflunomide kan hoger zijn bij patiënten met een pre-existente leveraandoening, gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen en/of het nuttigen van aanzienlijke hoeveelheden alcohol. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van leverletsel. De behandeling moet stopgezet worden en een versnelde eliminatieprocedure moet overwogen worden als leverletsel vermoed wordt. Indien toegenomen leverenzymen (meer dan 3 keer de normale bovengrenze) bevestigd worden, moet de behandeling met teriflunomide gestopt worden. In geval van stopzetting van de behandeling moeten levertests worden toegevoegd worden tot normalisatie van de transaminasewaarden. Verhoogde bloeddruk: kan optreden tijdens de behandeling met Aubagio en dient adequaat te worden behandeld voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Aubagio. **Infecties:** behandeling moet worden gestaakt of uitgesteld bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat de infectie is verdwenen. Ernstige infecties met inbegrip van, soms fatale, sepsis, werden waargenomen na het op de markt brengen. **Ademhalingsreacties:** behandelingsrelatie met Aubagio. **Interacties:** interacties met teriflunomide en gevallen van pulmonaire hypertensie zijn gemeld met teriflunomide. Het risico is mogelijk verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ILD. ILD kan acuut en op elk tijdstip gedurende de behandeling optreden met een variabele klinische presentatie. ILD kan fataal zijn. Nieuwe onset of verergering van pulmonaire symptomen, kunnen een reden vormen voor stopzetting van de behandeling en voor nader onderzoek, indien nodig. Indien staken van het geneesmiddel nodig is, dient het opstarten van een versnelde eliminatieprocedure overwogen te worden. **Hematologische effecten:** een daling van de leukocyten- en trombocytentelling (WBC) is waargenomen. In gevallen van ernstige hematologische reacties moet behandeling met Aubagio worden stopgezet. **Huidreacties:** na het op de markt brengen, werden gevallen van ernstige huidreacties (met inbegrip van Stevens-Johnson Syndroom en toxische epidermale necrolyse) gemeld. In het geval van etterende stomatitis of andere huid- en/of spierreacties, moet de behandeling worden stopgezet. Deze patiënten mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan Aubagio. Het ontstaan van psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) en verergering van reeds bestaande psoriasis zijn gemeld tijdens het gebruik van teriflunomide. Beëindiging van de behandeling en toepassing van een versnelde eliminatieprocedure kunnen worden overwogen, rekening houdend met de ziekte en de medische voorgeschiedenis van de patiënt. **Perifere neuropathie:** er zijn gevallen van perifere neuropathie gemeld. De meeste patiënten herstelden na stopzetting van Aubagio. Stopzetting van de Aubagio-therapie en uitvoering van de versnelde eliminatieprocedure dient te worden overwogen. **Versnelde eliminatieprocedure:** kan worden overwogen bij infecties, hematologische effecten, perifere neuropathie of andere situaties zoals zwangerschapswens of dient gestart te worden bij bepaalde huidreacties; colestyramine 8 g driemaal per dag gedurende 11 dagen of colestyramine 4 g driemaal per dag, indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen. Ook kan als alternatief 50 g geactiveerde kool in poedervorm worden toegevoegd elke 12 uur gedurende 11 dagen. **Vaccinatie:** in een klinisch onderzoek vertoonden met teriflunomide behandelde patiënten een gewenste immunrespons op een seizoensgriepvaccinatie. Het gebruik van levende geattenuerde vaccins dient te worden vermeden. **Pediatrische populatie pancreatitis:** gevallen van pancreatitis zijn gemeld, soms acuut. Amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. De tijd tot optreden varieerde van een paar maanden tot drie jaar. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de kenmerkende symptomen van pancreatitis. Als er pancreatitis wordt vermoed, dienen pancreatische enzymen en gerelateerde laboratoriumparameters te worden bepaald. Als pancreatitis wordt bevestigd, dient teriflunomide te worden stopgezet en dient er een versnelde eliminatieprocedure te worden gestart. **Lactose:** AUBAGIO-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Interacties:** colestyramine (leidend tot daling plasmaconcentraties teriflunomide), CYP2C8-substraat: repaglinide, orale anticonceptiva; 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel, CYP1A2-substraat: cafeïne, warfarine, substraten van organisch anion transporteiwit 3 (OAT3), BCRP en/of substraten van organisch anion-transporterende polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3). **Zwangerschap en borstvoeding:** teriflunomide kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken bij toediening tijdens de zwangerschap. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en na de behandeling zo lang de teriflunomide-plasmaconcentratie hoger is dan 0,02 mg/L. Gedurende deze periode moeten vrouwen eventuele plannen voor het stopzetten of wijzigen van de anticonceptiva bespreken met de behandelende arts. Meisjes en/of ouders/zorgverleners van meisjes moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om contact op te nemen met de behandelend arts zodra het meisje onder behandeling met AUBAGIO menstrueert. Er moet advies worden gegeven aan de nieuwe patiënten die kinderen kunnen krijgen over anticonceptie en het mogelijke risico voor de foetus. Verwijzing naar een gynaecoloog moet overwogen worden. Bij een vermoeden van zwangerschap moet AUBAGIO worden stopgezet en versnelde eliminatieprocedure worden overwogen. Uit dieronderzoek is gebleken dat teriflunomide in de melk wordt uitgescheiden. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. **Bijwerkingen:** zeer vaak (≥1/10); hoofdpijn, diarree, nausea, verhoogde ALAT en verminderde haardichtheid. Over het algemeen waren hoofdpijn, diarree, nausea en verminderde haardichtheid licht tot matig-ernstig en van voorbijgaande aard en leidden deze soms tot het stopzetten van de behandeling. Vaak (≥1/100, <1/10); griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, bronchitis, sinusitis, faryngitis, cystitis, virale gastro-enteritis, orale herpes, tandinfectie, laryngitis, tinea pedis, neutropenie, anemie, lichte allergische reacties, angst, paresthesie, ischias, carpal tunnelyndroom, palpitaties, hypertensie, pancreatitis, buikpijn (bovenste gedeelte), braken, tandpijn, verhoogde GGT, verhoogde aspartaataminotransferase, rash, acne, skeletspierstelselpijn, myalgie, artralgie, pollakiurie, menoragie, pijn, asthenie, gewichtsafname, neutrofielentelling verlaagd, leukocytenentelling verlaagd, verhoogd bloedcreatinine fosfokinase. Soms (≥1/1.000, <1/100); ernstige infecties met inbegrip van sepsis, lichte trombocytopenie, overgevoeligheidsreacties (onmiddellijk of vertraagd) met inbegrip van anafylaxie en angio-oedeem, hyperperthesie, neuralgie, perifere neuropathie, interstiële longziekte, stomatitis, colitis, dyslipidemie, nagelafwijkingen, psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis), ernstige huidreacties, posttraumatische pijn. Zelden (≥1/10.000, <1/1.000); acute hepatitis. Niet bekend; pulmonale hypertensie, geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI). **ATC-codering:** L04AA31 **Verpakking:** Aubagio® 14 mg is verkrijgbaar in een mapje met 28 filmomhulde tabletten (EU/1/13/838/002). **Aflevering en vervoer:** U.R. Aubagio 14 mg filmomhulde tabletten wordt volledig vergoed. Aubagio 7 mg vergoeding is aangevraagd. Voor prijzen zie de Z-index tax. **Deze informatie is het laatst herzien in:** november 2021. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie - F-75008 Parijs, Frankrijk **Lokale vertegenwoordiger:** Genzyme Europe B.V. Tel: +31 20 245 4000

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken AUBAGIO, november 2021. 2. O'Connor et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303. 3. O'Connor et al. *Neurology* 86. 2016 Mar 8;86(10):920-930 4. Confavreau C et al. *Neurology* 2014 mar;13(3):247-56 5. Data on file