Wat zijn mogelijke nevenwerkingen van S1P-receptormodulatoren?

Infecties

Patiënten onder ozanimod en etrasimod kunnen méér vatbaar zijn voor sommige infecties. Indien infecties optreden tijdens behandeling met een S1P-receptormodulator, 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 de S1P-receptormodulator door de behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML is gemeld na behandeling met S1P-receptormodulatoren bij patienten met multiple sclerose. Dit is een zeldzame herseninfectie die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. De symptomen van PML lijken op die van multipele 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 de desbetreffende S1P-receptormodulator 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 de S1P-receptormodulator dient dan onmiddellijk te worden stopgezet.

Macula oedeem

Bij visusstoornissen is een oftalmologisch nazicht aangewezen. 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. Bij optreden van macula-oedeem dient de S1P-receptormodulator (tijdelijk) gestaakt te worden.

Zona of gordelroos

Er bestaat een verhoogd risico op zona of gordelroos (tgv. (re)activatie van Herpes-Zoster) tijdens de behandeling met ozanimod of etrasimod. Het merendeel verloopt mild. De behandeling met de S1P-receptormodulator kan door de behandelende arts soms kortdurend onderbroken worden. Preventieve vaccinatie kan overwogen worden.

Cardiovasculair risico

Bij patiënten met vooraf bestaande hart(ritme)aandoeningen is monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis van de S1P-receptormodulator. Starten met een S1P-receptormodulator kan tot tijdelijke verlagingen van de hartfrequentie en de atrioventriculaire geleidingstijd leiden.
Vanwege de kans op additieve effecten op verlaging van de hartfrequentie is voorzichtigheid geboden wanneer de S1P-receptormodulator wordt ingesteld bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker of een calciumkanaalblokker. Behandeling met bètablokkers en calciumkanaalblokkers kan worden ingesteld bij patiënten die behandeld worden met stabiele doses van de S1P-receptormodulator.
Bij patienten met voorgeschiedenis van een hartstilstand, CVA, ongecontroleerde hypertensie, onbehandelde slaapapnee, symptomatische bradycardie, significant verlengde QT-tijd of patiënten die antiaritmica van klasse Ia (bv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bv. amiodaron, sotalol) gebruiken, dient alvorens de S1P-receptormodulator gestart wordt eerst een cardioloog geraadpleegd te worden.
Ozanimod en etrasimod kunnen 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. Vanwege een risico op maligne huidtumoren dienen patiënten zich tijdens behandeling te beschermen tegen zonlicht en mag men geen fototherapie met UV-B straling of PUVA worden gebruikt. De studies tonen geen verhoogd risico op andere maligniteiten aan tijdens de behandeling met S1P-receptormodulatoren.

Effecten op de ademhaling

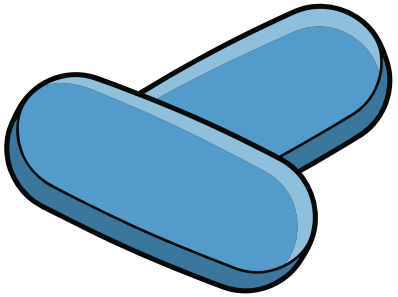
Vermindering van de longfunctietesten werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren. Etrasimod en ozanimod dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige ademhalingsaandoening (bijv. longfibrose, astma en chronische obstructieve longziekte).

BIRD
BELGIAN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE RESEARCH AND DEVELOPMENT

BINAstoria
Belgian IBD nurses and study coordinators association

Sfingosine-1-fosfaat receptormodulatoren

ozanimod **etrasimod**



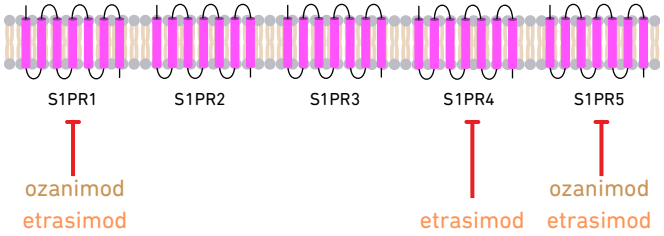
Dit document is gemaakt door Educational Committee (EduCom) van BIRD vzw
http://www.birdgroup.be
BIRD vzw, Leuvensesteenweg 643, 1930 Zaventem, RPM Bruxelles - Entreprise Number : BE 0465 587 924
Zie www.birdgroup.be/nl/disclaimer voor het gebruik van BIRD-onderwijsmateriaal
Versie 3 - januari 2026

Hoe werken S1P receptormodulators?

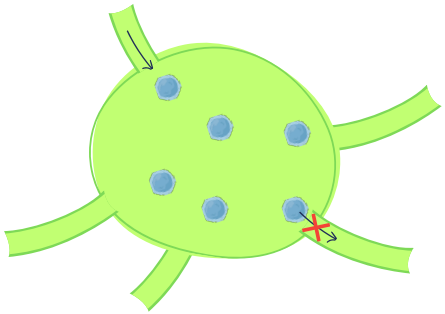
Ozanimod en etrasimod verhinderen de werking van de sfingosine-1-fosfaat receptoren (S1PR), die voorkomen op de lymfeknopen. Hierdoor kunnen lymfocyten (een type van witte bloedcellen) niet meer uit de lymfeknopen treden. De hypothese stelt dat het zorgt voor een verminderde migratie van lymfocyten naar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

Geneesmiddelen zoals ozanimod en etrasimod die ingrijpen op deze S1PR zijn daardoor interessant in de behandeling van auto-immuun of immuungemedieerde ziekten.

Ozanimod bindt selectief aan twee van de vijf receptoren van S1P, namelijk S1PR1 en S1PR5. Etrasimod bindt selectief aan drie van de vijf receptoren van S1P, namelijk S1PR1, S1PR4 en S1PR5.



Dit zorgt ervoor dat de T-lymfocyten worden vastgehouden in de lymfeklieren en bijgevolg minder ontsteking veroorzaken in de darmen.



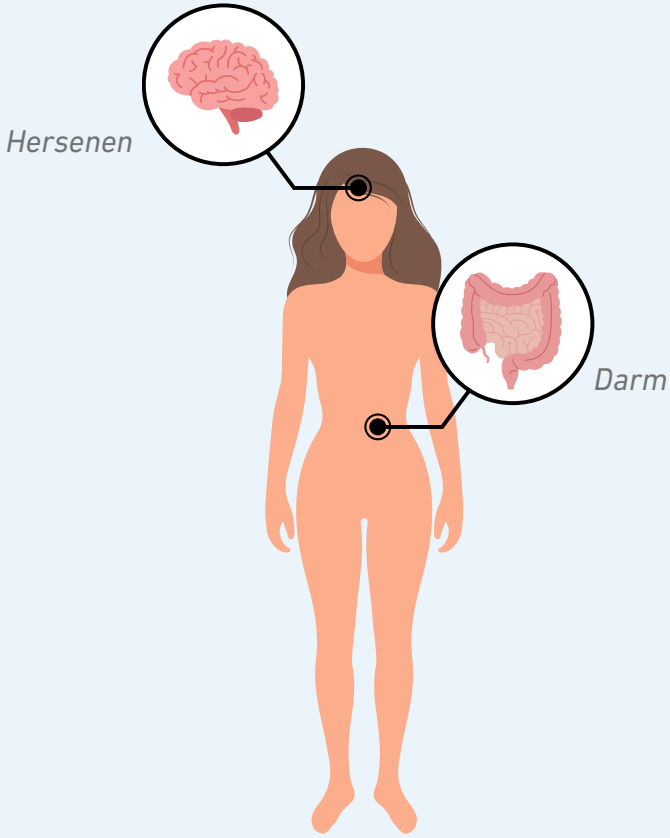
Ozanimod en etrasimod voorkomen dat lymfocyten de lymfeklieren verlaten. Op die manier kunnen deze lymfocyten minder ontsteking veroorzaken thv. de darmen.

Welke patiënten kunnen behandeld worden met ozanimod?

Ozanimod wordt terugbetaald voor patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa, én indien de patiënt vooraf met een biologisch geneesmiddel of met een specialiteit op basis van tofacitinib, filgotinib of updacitinib behandeld werd, zonder voldoende effect of met nevenwerkingen als gevolg.

Welke patiënten kunnen behandeld worden met etrasimod?

Etrasimod wordt terugbetaald voor patiënten vanaf 16 jaar met matig tot ernstige actieve colitis ulcerosa. Patiënten met colitis ulcerosa kunnen met etrasimod behandeld worden in "eerste lijn", dat wil zeggen zodra de conventionele behandeling van minstens 3 maanden met aminosalicylaten en corticosteroïden is doorlopen, tenzij er een vastgestelde en gedocumenteerde intolerantie of contra-indicatie voor deze behandelingen bestaat.



Overzicht van de voornaamste organen waarop de medicatie potentieel een gunstig effect uitoefent bij aanwezigheid van inflammatie.

Speciale situaties

Zwangerschap en borstvoeding:

Het gebruik van een S1P-receptormodulator 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) worden in het geval van ozanimod aanbevolen het schema voor dosisverhoging van 7 dagen te voltooien en vervolgens 0,92 mg om de andere dag in te nemen. Etrasimod kan veilig aan de normale dosis worden ingenomen. S1P-receptormodulatoren zijn niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom mogen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) niet behandeld worden met een S1P-receptormodulator.

Combinatie met andere immuunmediërende medicatie:

S1P-receptormodulatoren mogen niet gelijktijdig genomen worden met immunomodulatoren of met biologicals.

In studies bleek het gelijktijdig innemen van corticosteroiden de veiligheid en het effect van S1P-receptormodulatoren niet te beïnvloeden, doch langetermijn data hieromtrent zijn niet beschikbaar en het gebruik van corticoïden wordt zo mogelijk hoe dan ook liefst beperkt in de tijd.

Hoe worden S1P-receptormodulatoren toegediend?

Aangezien het kleine moleculen betreffen kunnen ze via de mond (oraal, in tabletvorm) worden ingenomen. De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

ozanimod

In het geval van ozanimod wordt de dosering 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 3de week van behandeling of meer dan 2 weken vanaf de onderhoudsdosis.

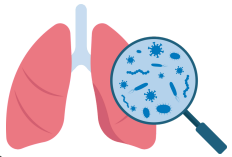
Als de onderbreking van de behandeling korter duurt dan wat hierboven is aangegeven, dient de behandeling zoals gepland te worden voortgezet met de volgende dosis.

etrasimod

Wat betreft etrasimod is de aanbevolen dosering eenmaal daags 2 mg. Er dient dus geen opbouwschema te worden gevolgd. Het wordt aanbevolen om etrasimod gedurende de eerste drie dagen met voedsel in te nemen om de mogelijke hartslagverlagende effecten af te zwakken.

Daarna kan etrasimod met of zonder voedsel worden ingenomen. Als de behandeling wordt onderbroken, kan deze opnieuw worden gestart met de normale dosering.

Welke voorzorgsmaatregelen worden getroffen wanneer gestart wordt met S1P-receptormodulatoren?



Tuberculose-screening:
Er is geen wettelijke verplichting om vóór de start van een S1P-receptormodulator een eventuele vroegere besmetting met tuberculose uit te sluiten.

Oriënterende bloedname:
Voorafgaand aan de behandeling met een S1P-receptormodulator dient een recent volledig bloedbeeld, inclusief lymfocytentelling en leverwaarden, te worden verkregen.

Het wordt aanbevolen om ook tijdens de behandeling periodiek het volledige bloedbeeld te controleren. Bij een absolute lymfocytentelling <0,2 x 109/l dient, de behandeling met de S1P-receptormodulator te worden onderbroken totdat de waarde >0,5 x 109/l bereikt.

Verhogingen van aminotransferasen kunnen optreden bij patiënten die een S1P-receptormodulator krijgen.

De behandeling met de S1P-receptormodulator dient te worden gestaakt als significante leverschade wordt bevestigd (bijvoorbeeld wanneer alanineaminotransferase meer dan driemaal de bovengrens van normaal is en totaal bilirubine meer dan tweemaal de bovengrens van normaal).

Cardiovasculair nazicht:
Het is aangeraden voor de start van een S1P-receptor modulator een elektrocardiogram te maken. De inname van een S1P-receptormodulator is immers tegenaangewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads atrioventriculair (AV-) blok type II (Mobitz-type II) of derdegraads AV-blok of sicksinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft.

Ozanimod en etrasimod zijn eveneens tegenaangewezen bij patiënten die in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de New York Heart Association (NYHA) hebben doorgemaakt.

Vaccinaties

- Vóór de start van immuunonderdrukkende IBD medicatie (biologische therapieën of kleine moleculen) is het aangeraden om, indien dit in het verleden nog niet gebeurd zou zijn, vaccinatie tegen het hepatitis B virus, tetanus, bof/mazelen/rubella en 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.
- Het jaarlijks griepvaccin wordt sterk aanbevolen. De beschikbare COVID-19 vaccins zijn veilig en aanbevolen.
- Patiënten die reeds onder immuunonderdrukkende medicatie staan mogen geen levend afgezwakte vaccins toegediend krijgen. In de praktijk gaat dit vooral over het vaccin tegen bof/mazelen/rubella en het vaccin tegen gele koorts. Het merendeel van de beschikbare vaccins zijn echter zogenaamde "geïnactiveerde vaccins", die zonder problemen toegediend mogen worden aan patiënten onder lopende behandeling.

Voor een overzicht van de betreffende veilige en aangewezen vaccinaties verwijzen wij u naar de vaccinatiefolder beschikbaar via de BIRD website.