

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Verordnung von Skilarence®

Über diesen Leitfaden

Durch diesen Leitfaden soll medizinisches Fachpersonal über das Risiko ernster Infektionen, hauptsächlich opportunistischer Infektionen wie die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) in Verbindung mit der Anwendung von Skilarence® (Dimethylfumarat) informiert werden. Er dient zudem als Anleitung, wie das Risiko durch eine geeignete **Überwachung von auffälligen Lymphozyten- und Leukozytenzahlen** minimiert und gesteuert werden kann.

Skilarence® ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen zugelassen, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Weitere Informationen zu Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence® finden Sie in der Fachinformation.

Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine seltene opportunistische virale Infektion des zentralen Nervensystems[1], die durch das fortschreitende Auftreten von Entmarkungsherden in der weißen Substanz des Gehirns an mehreren Lokalisationen gekennzeichnet ist.[2] Die PML tritt durch Reaktivierung des John Cunningham-Virus (JC-Virus) auf, einem humanen Polyomavirus.[1] Die meisten Menschen haben im Laufe ihres Lebens Kontakt mit dem JC-Virus, und die Infektion tritt im Normalfall in den ersten Lebensjahrzehnten auf.

Typische mit PML assoziierte Symptome können Sprachstörungen, voranschreitende Schwäche auf einer Körperseite, Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens oder des Gedächtnisses und der Orientierung umfassen, wodurch es zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen kommen kann.[3]

Ernsthaftigkeit, Schweregrad und Reversibilität der PML

Die PML ist eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung. Bei erfolgreicher Restitution der Immunkompetenz verbessert sich die Prognose deutlich, aber erhebliche dauerhafte neurologische Defizite sind dennoch wahrscheinlich.[4]

Risikofaktoren für PML

Die PML wird durch eine Kombination von Faktoren verursacht. Eine frühere JCV-Infektion wird als Voraussetzung für die Entwicklung der PML angesehen. Risikofaktoren sind unter anderem:

- Frühere immunsuppressive Behandlung[3]
- Persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie[3,16]
- Begleiterkrankungen, die das Immunsystem beeinflussen, indem sie dessen Leistungsfähigkeit verändern oder eine Immunsuppression hervorrufen (einschließlich HIV/AIDS, maligne hämatologische Erkrankungen und bestimmte immunvermittelte Erkrankungen wie z. B. Sarkoidose und systemischer Lupus erythematodes).[2,17]
- Genetische Faktoren[3]
- Umweltfaktoren

Häufigkeit und Beginn der Erkrankung

Die PML ist eine seltene Erkrankung. Trotz der Tatsache, dass ungefähr 50–80 % der Erwachsenen einen serologischen Nachweis einer vorherigen Exposition mit dem JC-Virus aufweisen, ist die Inzidenz der PML sehr niedrig.[5,6] Bei gesunden Erwachsenen liegt die Inzidenz der PML unter 3 Fällen pro Million Personenjahre.[7] Die PML ist eine opportunistische Infektion, die sich fast immer im Kontext eines immunsupprimierten/immungeschwächten Patienten entwickelt. Obwohl die JCV-Seroprävalenz mit dem Alter ansteigt und bei Erwachsenen 90 % erreicht, ist PML eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 0,2 Fällen pro 100.000 Personen in der Allgemeinbevölkerung.[18,19] Bei Patienten mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, juvenile idiopathische Arthritis, ankylosierende Spondylitis und entzündliche Darmerkrankungen) und ohne zusätzliche Risikofaktoren für PML (z. B. HIV/AIDS oder Malignität) beträgt die gemeldete Inzidenz ungefähr 0,2 Fälle pro 100.000 Patienten.[2] In den gefährdeten Populationen ist die Inzidenz bei HIV-infizierten Patienten mit berichteten 0,8 Fällen pro 1.000 Personenjahre am höchsten.[20] In anderen gefährdeten Populationen ist die Inzidenz deutlich niedriger.[8]

Erhöhtes PML-Risiko wurde mit einer Reihe verschiedener Medikamente in Verbindung gebracht.[9,10]

Veröffentlichten Daten zufolge hatten Patienten, die während einer Behandlung mit Fumarsäureestern (FAEs) gegen Psoriasis eine PML entwickelten, vor der Entwicklung der PML mindestens 1,5 Jahre lang FAEs erhalten; die mediane Dauer der FAE-Behandlung betrug 3 Jahre, und die mediane Dauer der Lymphopenie lag bei 2 Jahren.[16]

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Skilarence® waren noch keine PML-Fälle in klinischen Studien[11] mit Skilarence® berichtet worden. Fälle von PML sind jedoch während der Behandlung mit anderen FAEs gegen Psoriasis[1] oder multiple Sklerose (MS, mit einer geschätzten Rate von 1,07 Fällen pro 100.000 Personenjahre nach dem Inverkehrbringen) aufgetreten.[12,13,14,15,21]

Nach der Zulassung sind zwei isolierte PML-Fälle bei Patienten aufgetreten, die älter als 70 Jahre waren und mit Skilarence behandelt wurden, einer davon mit begleitender moderater Lymphopenie und vorheriger Therapie mit FAEs über 8 Jahre.[19]

Patientenüberwachung

Empfehlungen zur gezielten Blutuntersuchung bei Skilarence®

Skilarence® kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl reduzieren[3]. Um das Risiko schwerer Infektionen und einer PML zu minimieren, muss vor Beginn der Behandlung mit Skilarence® ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn eine Leukopenie von < 3.000 Leukozyten/Mikroliter (entspricht einer Leukozytenzahl von < 3,0 x 10^9/l), eine Lymphopenie von < 1.000 Lymphozyten/Mikroliter (entspricht einer Lymphozytenzahl von < 1,0 x 10^9/l) oder sonstige pathologische Werte festgestellt werden.

Während der Behandlung **muss alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild erstellt werden**. Bei Vorliegen der nachfolgend genannten Blutwerte sollte die Häufigkeit der Blutbildkontrolle erhöht bzw. die Behandlung abgebrochen werden:

	Alle 3 Monate	Laborwertveränderung	Maßnahme
Lymphozyten	✔	< 1.000 Zellen/Mikroliter und ≥ 700 Zellen/Mikroliter	**Monatliche Kontrolle** (bis Werte in zwei aufeinanderfolgenden Tests wieder auf ≥1.000 Zellen/Mikroliter ansteigen)
		< 700 Zellen/Mikroliter	**Behandlungsstopp** (wenn der Laborwert durch einen zweiten Test bestätigt ist)
Leukozyten	✔	< 3.000 Zellen/Mikroliter	**Behandlungsstopp**

Tabelle 1. Untersuchung der Lymphozyten- und Leukozytenwerte während der Behandlung.
Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation. Lymphozyten- und Leukozytenzahlen werden anhand eines großen Blutbildes einschließlich Differentialblutbild kontrolliert.

Patienten, die eine Lymphopenie, Leukopenie oder eine andere hämatologische Erkrankung entwickeln, sollten nach dem Absetzen der Behandlung überwacht werden, bis ihre Blutwerte wieder im Normalbereich liegen.[3]

Neurologische Patientenüberwachung

Patienten, die eine Lymphopenie oder Leukopenie entwickeln, sollten auf Zeichen und Symptome opportunistischer Infektionen überwacht werden, insbesondere auf Symptome, die auf eine PML hindeuten. Typische Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig und umfassen Sprachstörungen, voranschreitende Schwäche auf einer Körperseite, Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens oder des Gedächtnisses und der Orientierung, wodurch es zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen kommen kann.[3]

Was Sie Ihren Patienten sagen

Informieren Sie den Patienten darüber, dass bei einzelnen Patienten, die Skilarence® oder ähnliche Produkte angewendet hatten, eine schwere Hirninfektion namens PML aufgetreten ist.

Weisen Sie die Patienten an, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, sobald Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine PML hinweisen könnten, wie zum Beispiel: Gedächtnisstörungen, Schwierigkeiten beim Denken, Schwierigkeiten beim Gehen und/oder Sehstörungen.

Machen Sie deutlich, dass Blutuntersuchungen während der Behandlung regelmäßig durchgeführt werden sollten und erinnern Sie daran, dass ein Erscheinen zu allen vorgesehenen Terminen wichtig ist.

Was ist zu tun, wenn der Verdacht einer PML besteht?

Bei Verdacht auf eine PML sollte die Behandlung mit Skilarence® sofort abgebrochen werden. Der Patient sollte an einen Neurologen oder einen anderen Spezialisten überwiesen werden, damit weitere geeignete neurologische und bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden können.[3]

Was ist zu tun, wenn andere opportunistische Infektionen auftreten?

Andere opportunistische Infektionen können ebenfalls während einer Skilarence®-Therapie auftreten. Wenn ein Patient eine ernste Infektion entwickelt, ist ein Aussetzen der Behandlung mit Skilarence® zu erwägen, und Nutzen und Risiken sollten vor Wiederbeginn der Therapie erneut beurteilt werden.[3]

Referenzen

1. Balak DMW., Hajdarbegovic E, Bramer WM, Neumann MHA and Thio HB. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with fumaric acid esters treatment in psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017.
2. Bharat A, Xie F, Baddley JW et al. Incidence and Risk Factors for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Among Patients With Selected Rheumatic Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken).2012; 64: 612–615.
3. Almirall S.A .Skilarence gastro-resistant tablets Summary of Product Characteristics (Februar 2022)
4. Brew BJ, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. Nat Rev Neurol. 2010 Dec; 6 (12): 667–79. doi: 10.1038/nrneurol.2010.164. PMID: 21131916.
5. Khalili K, White MK, Lublin F, Ferrante P, Berger JR. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2007; 68: 985–990.
6. Egli A, Infanti L, et.al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. J Infect Dis. 2009; 199 (6): 837–46.
7. Van Schependom J, Gielen J, Laton J, Nagels G. Assessing PML risk under immunotherapy: if all you have is a hammer, everything looks like a nail. Mult Scler 1352458515596458, first published on July 21, 2015.

8. Amend KL, Turnbull B, Foske4 N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. Neurology 2010; 75: 1326–1332
9. Maas RPPWM, Muller-Hansma AHG, Esselink RAJ, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. Journal of Neurology. 2016; 263 (10): 2004–2021
10. Melis M, Biagi C, Småbrekke L, et al. Motola D. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comprehensive Analysis of the WHO Adverse Drug Reaction Database. CNS Drugs. 2015; 29 (10): 879–91. doi: 10.1007/s40263-015-0286-3
11. Mrowietz U, Szepietowski J, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomised, double-blind, Fumaderm® and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol 2016.
12. Baharnoori M, Lyons J, Dastagir A, Koralnik I, Stankiewicz JM. Nonfatal PML in a patient with Multiple Sclerosis treated with Dimethyl Fumarate. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3: e274.
13. Hughes S. Fourth PML Case with Tecfidera in MS calls for vigilance. Medscape Medical News. 2015 Dec 17. http://www.medscape.com/viewarticle/856148#vp_1
14. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? Neurol 2016; 87 (4): e-pub ahead of print.
15. Rosenkranz T, Novas, M, Terbord, C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. NEJM. 2015; 372: 1476–78.
16. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M and Luger T.Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis – A retrospective study (FUTURE). 2009. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 7: 603–610
17. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019 Sep 25; 6 (6): e618. doi: 10.1212/NXI.0000000000000618.
18. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy, and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021 Jan;17 (1): 37–51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y. Epub 2020 Nov 20.
19. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019 Dec 2; 9:109-121. doi: 10.2147/DNND.S203405.
20. Casado JL, Corral I, García J, et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33: 2. doi: 10.1007/s10096-013-1941-6.
21. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, Jiang X, Lyons J, Kapadia S, Miller C. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. Mult Scler. 2022 Apr;28(5):801-816. doi: 10.1177/13524585211037909. Epub 2021 Sep 1.
22. Dimethyl fumarate_PSUR_2021-03-24 to 2023-03-23

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/, Online-Formular: https://nebenwirkung.basg.gv.at/meldende-person.php, anzuzeigen.

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen können zudem an die Pharmakovigilanz von Almirall gemeldet werden unter der Telefonnummer +49 40 72704 233 oder per E-Mail an drugsafety-de@almirall.com



Almirall GmbH

1120 Wien
Tel.: +43 1 595 39 60
Fax: +43 1 595 39 60 111
info.austria@almirall.com
www.almirall.at