

1.3. Dimethylfumarat/Fumarsäureester

1.3.1. Anwendungshinweise

Dimethylfumarat (DMF) ist ein Prodrug zur oralen Verabreichung; der aktive in vivo Anteil ist Monomethylfumarat ³⁰. Zur Behandlung der Psoriasis ist in Europa ein DMF-haltiges Medikament (Skilarence®) und nur in Deutschland eine Mischung aus DMF und drei Salzen von Ethylhydrogenfumaraten (Fumaderm®) zugelassen.

Tabelle 9: Anwendungshinweise Dimethylfumarat und Fumarsäureester

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung
- sichere Kontrazeption
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 10**)
- Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung
- sichere Kontrazeption
- Laborkontrollen (siehe **Tabelle 10**)

Nach der Behandlung

- Keine

1.3.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 10: Empfohlene Laborkontrollen Dimethylfumarat / Fumarsäureester

a) Empfohlene Laborkontrollen Dimethylfumarat (Skilarence®)

| Diagnostik | Zeitpunkt | |
|--------------------------------------------|--------------------|---------------|
| | vor der Behandlung | alle 3 Monate |
| Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)* | x | x |
| ALT, AST, γGT | x | x |
| Serumkreatinin | x | x |
| Urinstatus | x | x |
| Schwangerschaftstest (Urin oder Blut) | x | |

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

* Liegt die absolute Leukozytenzahl unter 3000/μl muss eine DMF-Therapie abgesetzt werden. Liegt die absolute Lymphozytenzahl zwischen 700/μl und 1000/μl muss diese monatlich kontrolliert werden. Wenn die absolute Lymphozytenzahl bei zwei aufeinander folgenden Besuchen unter 700/μl bleibt, muss die DMF-Therapie abgesetzt werden. Die Laborkontrollen sollten Thrombozyten und Eosinophile einschließen.

Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.

b) Empfohlene Laborkontrollen Fumarsäureester (Fumaderm®)

| Diagnostik | Zeitpunkt | | |
|--------------------------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|
| | vor der Behandlung | alle 4 Wochen | Ab Monat 4: alle 8 Wochen** |
| Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)* | x | x | x |
| Transaminasen, γGT | x | X | x |
| Serumkreatinin | x | x | x |
| Urinstatus*** | x | X | x |

| | | | |
|----------------------|---|--|--|
| Schwangerschaftstest | x | | |
|----------------------|---|--|--|

*Wenn die absolute Lymphozytenzahl unter 700/ μ l liegt, muss die Dosis halbiert und die Lymphozytenzahl nach 4 Wochen wieder kontrolliert werden. Ist dann keine Zunahme in der Lymphozytenzahl zu beobachten, muss die Therapie mit Fumarsäureestern abgesetzt werden. Liegt die absolute Lymphozytenzahl unter 500/ μ l, muss die Therapie ebenfalls abgesetzt werden.

** Laut der geltenden Fachinformation muss das Blutbild und die absoluten Lymphozyten monatlich kontrolliert werden. Die Leitliniengruppe hält achtwöchige Abstände für ausreichend und geht nicht davon aus, dass vier wöchige Abstände zu einer größeren Sicherheit führen.

*** Bei wiederholt positivem Nachweis von Protein und Glucose Fanconi-Syndrom ausschließen.

Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.

1.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Gastrointestinale Beschwerden (vor allem Durchfall und erhöhte Stuhlhäufigkeit, die bei bis zu 60 % der Patienten auftreten können) und Flush-Symptome sind die häufigsten UAW bei der Behandlung mit DMF.

Während der Therapie mit DMF konnte eine Leukozytopenie, Lymphozytopenie und Eosinophilie beobachtet werden. Eine Zunahme der Eosinophilen ist jedoch vorübergehend und wird in der Regel zwischen der vierten und zehnten Woche der Behandlung beobachtet. Gelegentlich tritt während der DMF-Therapie eine Proteinurie auf, die jedoch nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung wieder verschwindet.

Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

| | |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig | Diarrhoe, Flush, eine leichte Leukopenie und Lymphopenie (bei ca. 50 % der Patienten) |
| Häufig | Bauchkrämpfe, Blähungen, eine schwere Lymphozytopenie (bei ca. 3 % der Patienten) sowie eine vorübergehende Eosinophilie |
| Gelegentlich | Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Proteinurie, Serumkreatinin- und Leber-Enzym-Erhöhungen |
| Selten | Allergische Hautreaktionen |
| Sehr selten | Keine |

1.3.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die Magen-Darm-Toleranz kann durch die Einnahme der Tabletten nach einer Mahlzeit verbessert werden. Die Verabreichung von Acetylsalicylsäure kann die Flush-Symptomatik verringern.

Die Dosis von DMF kann an die individuelle effektive Dosis angepasst werden, die von der minimal verfügbaren Dosis 30 mg/Tag bis zur Maximaldosis gemäß Gebrauchsinformation von 720 mg/Tag reichen kann. Im Allgemeinen wird empfohlen, den Dosis-Titrationsplan bis zum klinischen Ansprechen einzuhalten und die Dosis anschließend individuell anzupassen.

1.3.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Absolute Kontraindikationen

- Schwere Erkrankung des Gastrointestinaltraktes einschließlich Leber und/oder Nieren
- Schwangerschaft oder Stillzeit (Mangel an klinischer Erfahrung)

Relative Kontraindikationen

- Hämatologische Erkrankungen
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

1.3.6. Arzneimittelinteraktionen

Es sind keine Arzneimittelinteraktionen mit DMF bekannt.

Da Fumarate die Nierenfunktion beeinträchtigen können, sollten Medikamente mit einem bekannten nephrotoxischen Potential nicht gleichzeitig eingesetzt werden.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

Keine