



15.11.2013

## **Hämophagozytisches Syndrom (HPS) bei Patienten unter Fingolimod-Therapie (Gilenya)**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

wir möchten Sie über die Meldung von 2 Fällen eines hämophagozytischen Syndroms mit Todesfolge bei mit Fingolimod behandelten Multiple-Sklerose-Patienten informieren. Sie erhalten dieses Schreiben in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

### **Zusammenfassung**

- Zwei tödliche Fälle von hämophagozytischem Syndrom (HPS), beide im Zusammenhang mit einer Infektion, wurden bei Patienten gemeldet, die jeweils für die Dauer von 9 bzw. 15 Monaten mit Fingolimod 0,5 mg/Tag behandelt wurden.
- Eine frühzeitige Diagnose von HPS ist entscheidend, um die Prognose durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn des HPS und/oder der zugrundeliegenden Erkrankung, z. B. einer Virusinfektion, zu verbessern.
- Symptome und Anzeichen, die oft mit einem HPS assoziiert sind:
  - Fieber, Asthenie, Hepatosplenomegalie und Adenopathie, welche mit schwereren Ausprägungen wie Leberversagen oder Atemnot assoziiert sein können.
  - progressive Zytopenie, deutlich erhöhte Ferritin-Serumspiegel, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, Koagulopathie, hepatische Zytolyse und Hyponatriämie.

### **Weitere Informationen zum hämophagozytischen Syndrom und Empfehlungen**

Das vorliegende Schreiben soll das Bewusstsein der Angehörigen der Gesundheitsberufe bezüglich der Schwierigkeiten bei der Diagnose sowie der Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose von HPS erhöhen. Eine verzögerte Diagnose und damit einhergehend verzögerte Behandlung erhöhen das Risiko eines schlimmeren Ausganges der Erkrankung.

HPS ist ein sehr seltenes und potentiell lebensbedrohliches hyper-inflammatorisches Syndrom, das im Zusammenhang mit Infektionen (primär oder durch Reaktivierung von Virusinfektionen, z. B. Epstein-Barr-Virus), malignen Erkrankungen (z. B. Lymphomen), Immundefiziterkrankungen und verschiedenen Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes) beschrieben wurde.

Wir möchten darauf hinweisen, dass Gilenya ein selektives Immunsuppressivum ist und seine Wirkung auf das Immunsystem das Risiko von Infektionen erhöht. Fälle von schweren Infektionen während der Anwendung wurden beschrieben.

Die Fachinformation von Gilenya wird aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass tödliche Fälle von HPS gemeldet wurden.

#### Diagnose

Klinisch manifestiert sich HPS oft durch Fieber, Asthenie, Hepatosplenomegalie und Adenopathie, welche mit schwereren Ausprägungen wie Lebersversagen oder Atemnot assoziiert sein können. Der Ausgang eines HPS kann tödlich sein, vor allem wenn eine entsprechende Diagnose und Behandlung verzögert erfolgen.

Das zytopathologische Merkmal eines HPS ist die Aktivierung gut differenzierter Makrophagen mit auffälliger Hämophagozytose in hämatopoetischen Organen oder Lymphknoten.

Laborchemische Befunde zeigen häufig eine progressive Zytopenie, deutlich erhöhte Ferritin-Serumspiegel, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, Koagulopathie, hepatische Zytolyse und Hyponatriämie.

Die Diagnose erfordert die Bewertung aller klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten und sollte durch einen Spezialisten bestätigt werden.

#### Behandlung

Es konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Erkennung und eine umgehende Behandlung die Prognose bei HPS verbessern. Es gibt bisher keine definierte Standardbehandlung für HPS; diverse Chemotherapeutika haben in einigen Situationen das Behandlungsergebnis verbessert. Zusätzlich zur Behandlung des Syndroms ist es auch wichtig, die zugrundeliegende Erkrankung (z. B. Virusinfektion) zu behandeln.

### ***Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen***

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Gilenya umgehend an:

Novartis Pharma GmbH per Fax (0911/273-12985) oder per E-Mail ([ams.novartis@novartis.com](mailto:ams.novartis@novartis.com))

oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) - Pharmakovigilanz – Formulare

oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,

oder per Fax 0228 207 5207.

### ***Weitere Informationen***

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Gilenya benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Novartis Pharma GmbH, Infoservice, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, Telefon 0800/8436633 (kostenfrei aus dem deutschen Fest- und Mobilfunknetz), Fax 0911/273-12160, E-Mail: [Infoservice.novartis@novartis.com](mailto:Infoservice.novartis@novartis.com).

Mit freundlichen Grüßen

Novartis Pharma GmbH

gez. Prof. Dr. med. Lothar Färber  
Medizinischer Direktor

gez. Dr. med. Andreas Kreiß  
Leiter Arzneimittelsicherheit / Stufenplanbeauftragter