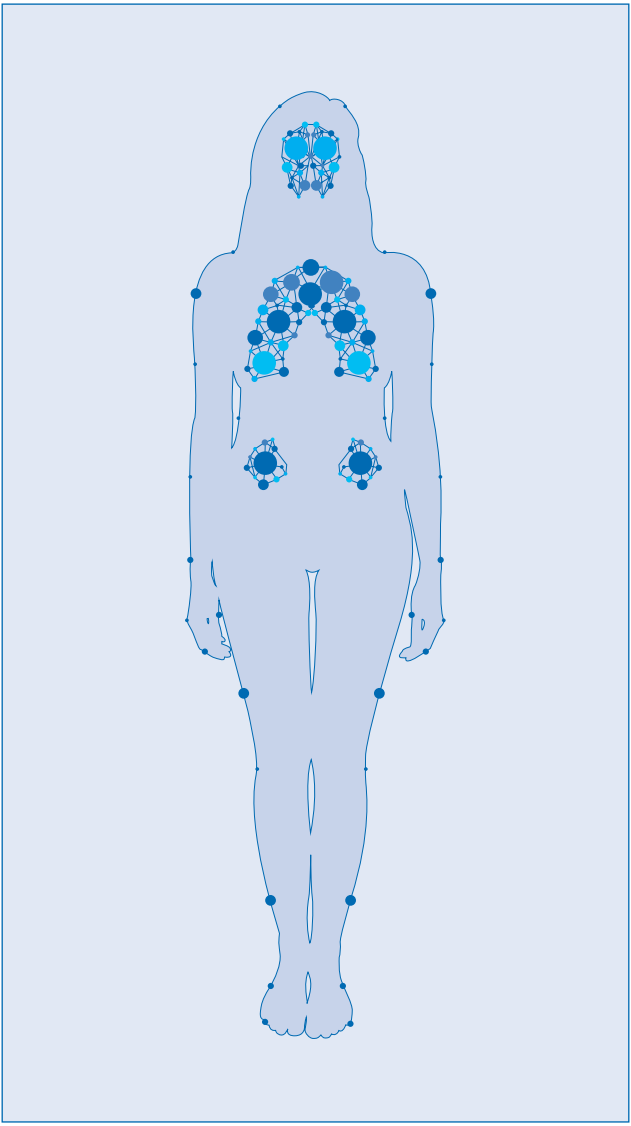

Informationsschreiben zur Behandlung mit Everolimus bei tuberöser Sklerose und möglichen Nebenwirkungen

Diakonie Kork
Epilepsiezentrum

Sehr geehrte Kollegin,
sehr geehrter Kollege,

Ihr Patient mit tuberöser Sklerose (TSC) wird wegen

- eines Riesenzellastrozytoms (Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA),
- eines Angiomyolipoms der Niere (AML) oder
- einer therapieresistenten Epilepsie mit Votubia® (Everolimus) behandelt.

Votubia® ist für diese Indikationen offiziell zugelassen und hat ein verträgliches Sicherheitsprofil.[1]

Everolimus ist ein wertvolles Medikament in der Behandlung bei Patienten mit TSC. Der verantwortungsvolle Einsatz dieses Medikamentes erfordert eine fürsorgliche Begleitung der Patienten. Achten auf Nebenwirkungen, frühzeitiges Erkennen und entsprechend rechtzeitiges Handeln sind sehr wichtig, um gegebenenfalls schwerwiegende Komplikationen zu verhindern.

Mögliche Nebenwirkungen sind z.B.:

- Stomatits[1,2,3]
- Vermehrte Infekte bei prädisponierten Patienten (immunsuppressive Eigenschaften von Everolimus),[2,3] z. B. Infektionen der oberen Luftwege[4]
- Blutbildveränderungen: Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie[2,3]
- Hyperlipidämie[2,3]
- Nichtinfektiöse Pneumonitis[2,3]

Je nach Schweregrad können eine Unterbrechung oder ein Absetzen von Everolimus indiziert sein.[2,3]

Wir möchten Sie schließlich um Beachtung der nachfolgenden Empfehlungen bitten.

1. Stomatitis

Die Schmerzen behindern, besonders bei Aphthen im Zungenbereich, Essen und Trinken sowie das Sprechen. Eine kausale Therapie gibt es nicht. Die hier beispielhaft vorgeschlagenen Behandlungsmöglichkeiten dienen der Mundhygiene, wirken mehr oder weniger schmerzlindernd und werden vom Patienten individuell sehr unterschiedlich akzeptiert:

Zur Vorbeugung und Mundhygiene:

- Eine gute und gründliche Zahnreinigung mit einer weichen Zahnbürste und einer milden Zahnpasta sind sinnvoll.[5,6,9]
- Weiche, u.U. pürierte Nahrung ist empfehlenswert.[8,9]
- Entsprechende medizinische Mundwässer oder Sprays können angewendet werden.
  - Präparate mit dem Wirkstoff Hexeditin oder
  - Präparate auf Basis von Kamillenblüten oder Salbei (Erwachsene)[8] können empfohlen werden.
  - Diese können zum Gurgeln verwendet oder auf die betroffenen Stellen direkt aufgetupft werden.

Bei akuten Beschwerden:

- Zahnreinigung kann mit Gaze oder besser mit Wattestäbchen erfolgen.
- Das Lutschen von Eiswürfeln kann Schmerzen lindern.[8]
- Aluminiumchlorid-haltige Lösungen können nach entsprechender Verdünnung zum Gurgeln oder unverdünnt lokal aufgetragen werden.
  - **Hinweis:** Ein unbeabsichtigtes Schlucken ist unbedenklich. Allerdings dürfen diese nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten angewendet werden, da es, wenn geschluckt, deren Resorption vermindern kann (z.B. Tetracycline). Ein Abstand von 2 Stunden sollte eingehalten werden.[10]
- Eine alkoholfreie, orale, kortikosteoridhaltige Lösung, die während der ersten 8 Wochen der Behandlung gegeben wird, kann die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis verringern.[2,3,5]
- Zur Schmerzbehandlung eignen sich Lidocain-haltige Salben.[11]

2. Infektionen

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften.[2,3] Es ist allerdings nicht erforderlich, die Schule oder andere öffentliche Orte zu meiden oder etwa eine Maske zu tragen. An die Komplikation Infektion sollte in jedem Alter gedacht werden. Kinder sind besonders gefährdet.[2,3,13,14] Folgende Hinweise helfen Ihnen und dem Patienten Infektionen zu vermeiden und mit Infektionen umzugehen:

- Im Alltag ist auf eine gute Handhygiene zu achten[9] und allgemeine Infektionsrisiken sollten vermieden werden.
- Während der Einnahme von Everolimus ist aufmerksam auf Anzeichen einer Infektion zu achten.[2,3]
- Mit einer Behandlung ist umgehend zu beginnen und eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit Everolimus zu erwägen.[2,3]
- Die Everolimus-Medikation sollte erst nach dem Ende der antibiotischen Behandlung und nach komplettem Überstehen des Infektes fortgesetzt werden.[2,3]
- Das TSC-Zentrum kann beratend helfen.

Leichtere Infektionen

- sind wie üblich symptombezogen zu behandeln.
- Eine Vorstellung beim Kinderarzt sollte aber erfolgen, wenn der Infekt länger als 2 Tage andauert.
- Eine Rücksprache mit dem TSC-Zentrum ist nicht nötig.

Fieberhafte Infektionen

! Everolimus sollte sofort abgesetzt werden. Ein Ausschleichen ist nicht notwendig.

! Eine Vorstellung beim Kinder oder Hausarzt ist unbedingt erforderlich.

! Antibiotika sind frühzeitig und eher großzügig anzuwenden.

! Kontaktaufnahme mit dem TSC-Zentrum ist sehr wichtig.

Schwere Infektionen

! Es sollte eine umgehende Einweisung ins Krankenhaus erfolgen.

! Insbesondere bei erhöhten Temperaturen kombiniert mit schlechtem Allgemeinbefinden ist ein schnelles Handeln geboten. Ein Anstieg der Herzfrequenz, unregelmäßige Atmung (Dyspnoe), Blutdruckabfall erfordern einen direkten Arztkontakt und eine umgehende Therapie.

Im Rahmen der klinischen Studien zur Behandlung mit Everolimus von Patienten mit TSC (EXIST-1 und EXIST-3) wurden bei 2 von 409 TSC-Patienten unter 18 Jahren, Todesfälle im Rahmen von Infektionen berichtet.[2,3]

Einige Infektionen können schwerwiegend sein und bei Erwachsenen und Kindern fatale Folgen haben.[12] Bitte entnehmen Sie nähere Informationen der Votubia® Fachinformation.

Wechselwirkungen von Antibiotika mit Everolimus:

Besondere Vorsicht ist bei der Verschreibung von Antibiotika geboten. So kann beispielsweise Azithromycin (Zithromax®) den Blutspiegel von Everolimus erhöhen und dadurch potentiell

zu toxischen Symptomen führen. Ebenso ist bei der Verschreibung von Antimykotika und antiviralen Präparaten Vorsicht geboten.

Eine entsprechende Medikamentenliste mit möglichen Interaktionen finden Sie im Anhang.

3. Impfungen

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften[2,3], daher sollten folgende Hinweise zu Impfungen bei einer Everolimus-Therapie beachtet werden:

Allgemeine Hinweise

- Es ist die jeweils aktuelle Impfempfehlung des Robert-Koch-Instituts (Empfehlungen der Ständigen Impfkommission [STIKO]), veröffentlicht im Epidemiologischen Bulletin (im Internet frei verfügbar, http://www.rki.de, eine sehr wesentliche Informationsquelle) zugrunde zu legen.
- Etwa 4 Wochen vor Beginn einer Everolimus-Behandlung sollten entsprechend der lokalen Impfrichtlinien alle bis dahin noch fehlenden Schutzimpfungen durchgeführt und aufgefrischt sein.

Lebendimpfungen

- Bei Kindern und Jugendlichen, die keine unmittelbare Behandlung mit Everolimus benötigen, wird der Abschluss der empfohlenen Kinderschutzimpfungen mit Lebendviren entsprechend der lokalen Impfrichtlinien empfohlen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.[2,3]
- sollten unter Behandlung mit Everolimus vermieden werden, z.B. Schutzimpfungen gegen MMR, Varizellen, Gelbfieber, Grippeschutzimpfung (intranasal).[2,3]

Totimpfungen

- sollten unter Behandlung aufgrund einer möglichen Verringerung der Antikörperbildung vermieden werden - sind aber prinzipiell möglich.
- Falls keine Kontraindikation besteht, wird eine jährliche Grippeimpfung (i.m.) empfohlen.

Passive Impfungen mit Immunglobulinen

- sind unter Behandlung möglich.

4. Wundheilung

Everolimus trägt zu einer verzögerten Wundheilung bei[2,3], bitte beachten Sie daher folgende Hinweise:

Verletzungen

- Bei Verletzungen, die eine ärztliche Behandlung erfordern, muss im Einzelfall entschieden werden, ob die Therapie mit Everolimus unterbrochen werden sollte.
- Das TSC-Zentrum kann beratend helfen.

Chirurgische Eingriffe

- Perioperativ ist bei der Behandlung mit Everolimus Vorsicht geboten.[2,3]
- Es wird empfohlen die Behandlung mit Everolimus vor und nach dem Eingriff und bis zur abgeschlossenen Wundheilung zu unterbrechen.
- In diesen Fällen ist eine Kontaktaufnahme mit dem TSC-Zentrum empfehlenswert.

5. Husten

- Dauert Husten im Rahmen eines Infektes – auch ohne Fieber – länger als 2 Wochen, so ist ein Kontakt mit dem TSC-Zentrum angeraten.
- Eine sorgfältige pulmonale Abklärung ist in jedem Fall erforderlich, z.B. mittels Bronchoskopie.[2,3]
- Bei unerklärlicher und sich hinziehender Symptomatik sollte ein CT zur Abklärung einer Pneumonitis in Erwägung gezogen werden.

6. Akne

- Eine Lokalbehandlung mit Benzoylperoxid, kombiniert mit einem geeigneten lokalen Antibiotikum, wird empfohlen.[9]
- In manchen Fällen ist eine orale Gabe eines Antibiotikums angezeigt.[9]

7. Hyperlipidämie

Bei Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, kann es zu Dyslipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie) kommen. Bitte beachten Sie:

- Die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut wird vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und unter Therapie in regelmäßigen Intervallen empfohlen.[2,3]

- Besonders im Kindesalter können leicht erhöhte Blutspiegel von Cholesterin oder Triglyzeriden durch eine Anpassung der Ernährung günstig beeinflusst werden.[15]
- Das Management mit einer angemessenen medikamentösen Therapie wird empfohlen.[2,3]

8. Laborkontrollen

Vor Medikationsbeginn sollte eine Basis-Laboruntersuchung durchgeführt werden. Diese entscheidet mit über die grundsätzliche Eignung des Patienten zur Behandlung mit Everolimus und dient als Referenz für Verlaufskontrollen unter der Therapie.[2,3]

Laborkontrollen sollten mindestens 1 Woche nach Therapiebeginn oder nach Änderungen der Everolimusdosis und dann alle 3 bis 6 Monate erfolgen.[2,3]

Es sollten jeweils bestimmt werden:
- Everolimus-Talspiegel[2,3]
- Blutspiegel der Antiepileptika
- Leber und Nierenwerte[2,3]
- Nüchternglucose[2,3]
- Nüchternlipidprofil[2,3]
- Differentialblutbild[2,3]
- Urinstatus[2,3]
- Phosphatspiegel[2,3]

9. Gefährdung von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie

Bitte beachten Sie, dass für Menschen mit Epilepsie allgemein ein höheres Risiko für ein unerwartetes Versterben (SUDEP) besteht.[16]
Im Rahmen der EXIST-3-Studie wurden 2 SUDEP-Fälle berichtet.[4]

Folgender Hinweis sollte im Alltag beachtet werden:
- Eine gute Therapieadhärenz und Anfallskontrolle können das Risiko unerwartet zu versterben senken.[17]

Bei Fragen und Unklarheiten nehmen Sie bitte mit
- OÄ Dr. Adelheid Wiemer-Kruel (Tel. 07851-84-2230, E-Mail awiemer@epilepsiezentrum.de) oder
- OÄ Caroline Raab (E-Mail craab@epilepsiezentrum.de) Kontakt auf.

Mit freundlichen Grüßen

Kork, den 21.11.2017

Dr. med. Adelheid Wiemer-Kruel
Ltd. Oberärztin der Kinderklinik
Epilepsiezentrum Kork – TSC-Zentrum Kork

Quellen

1. French J et al., Lancet 2016 Aug.
2. Votubia Fachinformation Tabletten Juli 2017 Votubia.
3. Fachinformation Tabletten zur Herstellung einer Suspension zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Oktober 2017.
4. Franz DN et al. Präsentation auf der Jahrestagung 2017 der American Academy of Neurology; 22.-28. April 2017, Boston, MA, USA.
5. Rugo HS. et al. Lancet Oncol. 2017 May;18(5):654-662.
6. Yardley DA. et al. Clin Breast Cancer. 2014 Oct;14(5):297-308.
7. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=28328).
8. http://klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/zentren/cccm/pdf/Mundschleimhautentzuendung.pdf Zugriff am 16.10.2017.
9. Davies M. et al. Orphanet J Rare Dis. 2017 Feb 15;12(1):35.
10. Gebrauchsinformation Sucrabest.
11. (Ref: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=28328) Zugriff am 16.10.2017.
12. Votubia Gebrauchsinformation.
13. WHO and UNICEF. WHO/UNICEF Joint Statement. Management of Pneumonia in Community Setting, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68926/1/WHO_FCH_CAH_04.06.pdf. Zugriff am 24. April 2017.
14. Ruuskanen O et al. Lancet. 2011;377:1264-75.
15. Della Marina A. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis, Vol 15, 1 2017.
16. Ficker D. M. et al. Neurology 51, 1270–1274 (1998).
17. Ryvlin P, The Lancet Neurology 2011;10 (11):961–8.

Klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen mit Everolimus:

Wirkstoffliste

Die folgende Darstellung beruht auf einem Merkblatt von David Franz, Cincinnati Children`s Tuberous Sclerosis Clinic, modifiziert und an deutsche Verhältnisse angepasst von Dr. med. Adelheid Wiemer-Kruel, Epilepsiezentrum Kehl-Kork.

Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine aktuelle Übersicht der klinisch relevanten Arzneimittel-Interaktionen finden Sie unter http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/clinical-table. Bitte informieren Sie das zuständige TSC-Zentrum, wenn Sie eine Medikation beginnen, ändern oder beenden.

1. P450 CYP3A4-Substrate

Substanzen, die im Stoffwechsel mit Everolimus konkurrieren und den Blutspiegel von Everolimus anheben können:

Antibiotika
Clarithromycin
Erythromycin
Telithromycin
KEIN Azithromycin!

Antiarrhythmika
Chinidin

Benzodiazepine
Alprazolam
Diazepam
Midazolam
Triazolam

Calcium-Antagonisten
Amlodipin
Diltiazem
Felodipin
Nifedipin
Nisoldipin
Verapamil
Nitrendipin

Immunmodlulatoren
Ciclosporin
Tacrolimus

HIV-Protease-Inhibitoren
Atazanavir
Darunavir
Indinavir
Ritonavir
Saquinavir
Nelfinavir

Prokinetika
Cisapride

Antihistaminika
Astemizol

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)
Atorvastatin
Lovastatin
Simvastatin
KEIN Pravastatin!
KEIN Rosuvastatin!

Verschiedene
Alfentanyl
Aripiprazol
Boceprevir
Buspiron
Carbamazepin
Chinin
Haloperidol
Imatinib
Methadon
Quinin
Pimozid
Sildenafil
Tamoxifen
Telaprevir
Trazodon
Vincristin

2. P450 CYP3A4-Enzyminduktoren

Sie führen zu einem beschleunigten Stoffwechsel von Everolimus und können so dessen Blutspiegel senken:

Carbamazepin
Dexamethason
Efavirenz
Johanniskraut-Präparate (Hypericum perforatum)
Nevirapine
Phenobarbital
Phenytoin
Pioglitazone
Rifampicin
Troglitazone

3. P450 CYP3A4-Enzymhemmer

Everolimus wird langsamer umgesetzt, sein Blutspiegel kann steigen:

Amiodaron
Amprenavir
KEIN Azithromycin!
Cimetidin
Clarithromycin
Diltiazem
Dronedaron
Erythromycin
Fluconazol
Fluvoxamin
Fosamprenavir
Grapefruitsaft
Indinavir
Itraconazol
Ketoconazol
Mibefradil
Nefazodon
Nelfinavir
Posaconalzol
Ritonavir
Suboxone
Troleandomycin
Verapamil
Voriconazol

Diakonie Kork
Epilepsiezentrum

In beratender Funktion und in gemeinsamer Abstimmung mit:

- Dr. Christoph Hertzberg, Vivantes Klinikum Neukoelln, Berlin
- Prof. Dr. Markus Knuf, Klinik für Kinder und Jugendliche, HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden
- Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Klinik für Kinder - und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster
- PD Dr. Hiltrud Muhle, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
- Dr. Tilman Polster, Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld
- Dr. Gert Wiegand, Kinderklinik Asklepios-Nord-Heidberg, Hamburg

Diese Broschüre erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für diese Angaben können die Autoren keine Haftung übernehmen. Jeder Benutzer ist angehalten den Medikamenten-Beipackzettel bzw. die aktuelle Fachinformation (www.fachinfo.de) zu prüfen und zu beachten. Bei Bedarf ist eine Kontaktaufnahme mit einem TSC-Zentrum empfohlen.