

Fumaraten en progressieve multifocale leuko-encefalopathie

J.G. van der Schroeff¹, A. Hansma², B. Thio³

¹ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Bronovo, Den Haag*

² *Internist n.p., Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch*

³ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam*

Correspondentieadres:

Dr. Jan Gerrit van der Schroeff

E-mail: jg.van.der.schroeff@gmail.com

Dimethylfumaraat wordt sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw in Nederland gebruikt bij de behandeling van psoriasis, veelal gecombineerd met zouten van monoethylfumaraat.

Aanvankelijk werd het alleen in onderzoeksverband gebruikt. Het onderzoek naar de effectiviteit en de bijwerkingen van de fumaarzuurtherapie werd uitgevoerd aan het VUmc (Amsterdam) en het LUMC (Leiden).^{1,2} Er werd een gunstig therapeutisch effect aangetoond en sindsdien werd deze behandeling op ruimere schaal toegepast. De oorspronkelijke samenstelling van de tabletten heeft in de loop der tijd in Nederland een verandering ondergaan. Tegenwoordig wordt gebruikgemaakt van tabletten die uitsluitend dimethylfumaraat bevatten of een combinatie van dimethylfumaraat

en calcium-monoethylfumaraat. De preparaten worden in Nederland als apotheekbereidingen geproduceerd. Het combinatiepreparaat dimethylfumaraat/calcium-monoethylfumaraat en een dimethylfumaraatpreparaat worden geproduceerd door GMP Apotheek De Magistrale Bereider (Capelle aan den IJssel). Het preparaat dimethylfumaraat (Psorinovo[®]) wordt geproduceerd door GMP Apotheek Mierlo-Hout (Helmond). Fumaraten zijn in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis en worden niet vermeld in het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

In navolging van Nederland werd de behandeling vervolgens in Duitsland geïntroduceerd en op grote schaal toegepast bij patiënten met psoriasis. In Duitsland werd in 1994 een geneesmiddel geregistreerd dat is samengesteld uit dimethylfumaraat en de calcium-, magnesium- en zinkzouten van monoethylfumaraat (Fumaderm[®] initial en Fumaderm[®]).

De effectiviteit van de fumaarzuurtherapie werd overtuigend aangetoond en de behandeling is opgenomen in de Nederlandse en Europese richtlijnen voor psoriasis.^{3,4}

Sinds enkele jaren wordt dimethylfumaraat (Tecfidera[®]) ook gebruikt bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose. In 2014 werd het geneesmiddel voor deze indicatie geregistreerd in Europa.

De meest voorkomende bijwerkingen van orale behandeling met fumaraten zijn flushing, maagklachten, misselijkheid, diarree en vermoeidheid.^{5,6} Bij laboratoriumonderzoek kunnen de volgende afwijkingen worden geconstateerd: lymfopenie, leukopenie, passagère eosinofilie, stijging van leverenzymen, stijging van creatinine en proteïnurie.^{5,6} In het verleden werd bij enkele patiënten een acute nierinsufficiëntie vastgesteld, waarschijnlijk ten gevolge van overdosering.⁷

Sinds 2013 zijn dertien gevallen gepubliceerd en/of gemeld bij nationale centra voor geneesmiddelenbewaking en het World Health Organization (WHO) collaborating center for international drug monitoring UMC (Uppsala Monitoring Centre te Zweden) betreffende progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die vanwege psoriasis werden behandeld met dimethylfumaraat of dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).

GEPUBLICEEERDE CASUÏSTIEK

Casus 1

Ermis et al. beschreven een 74-jarige man die van 2007 tot 2010 oraal werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).⁸ Hij gebruikte dagelijks twee tabletten van 120 mg dimethylfumaraat/95 mg monoethylfumaraat. Voordien werd hij behandeld met lokale corticosteroiden, acitretine en methotrexaat. In 2010 ontwikkelde hij een progressieve sensorische afasie. Op grond van MRI-onderzoek, neuropathologisch onderzoek van hersenbiopten en de aanwezigheid van John Cunningham (JC)-virus in hersenweefsel en liquor werd de diagnose PML gesteld.

Bij laboratoriumonderzoek werd een ernstige lymfocytopenie vastgesteld (laagste waarde $0,28 \times 10^9/l$), die bleek te bestaan sinds een jaar na aanvang van de behandeling met fumaraten. Andere oorzaken van immuundeficiëntie en de mogelijkheid van een maligniteit werden uitgesloten. De patiënt werd behandeld met mefloquine en mirtazapine. Na het staken van het gebruik van de fumaraten trad een inflammatoir immuunreconstitutiesyndroom (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) op, dat werd behandeld met methylprednisolon. Uiteindelijk verbeterde de conditie van de patiënt, ondanks dat er nog een duidelijke sensorische afasie persisteerde.

Casus 2

Van Oosten et al. publiceerden de ziektegeschiedenis van een 42-jarige vrouw die vanwege psoriasis sedert 2007 oraal werd behandeld met dimethylfumaraat (Psorinovo®), in een dagelijkse dosis van 420 mg.⁹ In 2012 ontwikkelde zich een rechtszijdige hemiparese. Aan de hand van MRI-onderzoek van de hersenen en de aanwezigheid van JC-virus in de liquor cerebrospinalis werd de diagnose PML gesteld. Er was sprake van een lymfocytopenie ($200/mm^3$; normaal $600-2900/mm^3$), die zich na het starten van de behandeling met dimethylfumaraat bleek te hebben ontwikkeld.

De behandeling met dimethylfumaraat werd gestaakt en zij werd behandeld met mefloquine en mirtazapine. Vervolgens ontwikkelde zich een IRIS, dat redelijk voorspoedig werd behandeld met methylprednisolon.

Casus 3

In een korte beschrijving maakten Buttman en Stoll melding van een 61-jarige vrouw, die van 2006 tot 2009 continu werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®) vanwege psoriasis.¹⁰ In 2009 werd PML vastgesteld en behandeld. Vroeg tijdens de behandeling met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat ontwikkelde zich een lymfocytopenie (laagste waarde $445/mm^3$). De dosis dimethylfumaraat/monoethylfumaraat werd in verband hiermee verlaagd. De patiënte herstelde van de PML, met geringe tot matige restverschijnselen.

In 2005 was bij haar pulmonale sarcoïdose vastgesteld, waarvoor zij werd behandeld met prednisolon en methotrexaat. Deze behandeling veroorzaakte geen lymfocytopenie.

De auteurs waren van mening dat alhoewel bij deze patiënte andere risicofactoren voor de ontwikkeling van PML aanwezig waren, dimethylfumaraat/monoethylfumaraat een aanvullende causale rol zou kunnen hebben gespeeld.

Casus 4

Stoppe et al. publiceerden over het ontstaan van PML bij een man die vanaf 2007 vanwege psoriasis werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).¹¹ Eerder werd hij behandeld met lokale corticosteroiden en sporadisch met orale corticosteroiden, met vitamine D₃-preparaten, UVB-lichttherapie en acitretine. Vanaf 2006 werd hij behandeld met efalizumab, maar deze behandeling werd in 2007 gestaakt in verband met een melanoom. In 2010 werd hij door de neuroloog onderzocht wegens een spraakstoornis, een onstabiel looppatroon en een progressieve afname van de linkszijdige coördinatie.

Bij lichamelijk onderzoek werden linkszijdige ataxie en dysartrie vastgesteld, zonder motorische, sensorische of cognitieve beperkingen. Door middel van MRI-onderzoek van de hersenen en het aantonen van JC-virus in de liquor werd de diagnose PML gesteld. Er was sprake van een lymfopenie (laagste waarde $< 600/\mu l$, normaal $1200-3500/\mu l$), deficiëntie van CD4⁺-T-cellen en een verlaagd IgG. Maligniteiten, een hiv-infectie en tuberculose werden uitgesloten. De lymfocytopenie werd beschouwd als een gevolg van behandeling met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat.

Na staken van dimethylfumaraat/monoethylfumaraat werd hij behandeld met mirtazapine en mefloquine. De conditie van de patiënt toonde vervolgens verbetering.

De auteurs waren van mening dat de door fumaraten geïnduceerde lymfocytopenie waarschijnlijk een belangrijke rol heeft gespeeld bij het ontstaan van PML. Van efalizumab is bekend dat het PML kan

veroorzaken, maar meestal pas drie jaar na aanvang van behandeling. Het is mogelijk dat de voorafgaande behandeling met efalizumab een latente infectie met JC-virus heeft geactiveerd en dat vervolgens de door dimethylfumaraat/monoethylfumaraat veroorzaakte CD4⁺-T-celdeficiëntie het ontstaan van PML heeft bevorderd.

Casus 5

Recent werd een casus beschreven betreffende een 69-jarige man met een langzaam progressieve rechter hemiparese en afasie gedurende ongeveer zes maanden, die sinds bijna vijf maanden werd behandeld met dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®) in verband met psoriasis.¹² De patiënt had tevoren geen andere immunosuppressieve therapie ontvangen. Na verergering van de symptomen werd uiteindelijk de diagnose PML gesteld. Daarnaast was er toxische beenmergschade en een verhoogde kappa-lichteketenexcretie in de urine zonder aanwijzingen voor een plasmacytoom. Opvallend was, zoals de auteurs dit aangaven, dat er ten tijde van de diagnose PML geen sprake leek te zijn geweest van pre-existente leukopenie, en slechts een matige lymfopenie (graad 2:724-738 cellen/ μ l). In de periode daarna werd de dimethylfumaraat/monoethylfumaraat gestopt en behandeling met mirtazapine, mefloquine en levetiracetam gestart. Een maand later ontwikkelde de patiënt een milde IRIS, waarvoor hij werd behandeld met methylprednisolon. Nadien verbeterde het klinische beeld van de patiënt.

MELDINGEN

Bij meldingen aan nationale centra voor geneesmiddelenbewaking, zoals Bijwerkingencentrum Lareb in Nederland, kunnen alle vermoedens van bijwerkingen worden gemeld, door patiënten, zorgverleners of andere betrokkenen. Het is belangrijk in gedachte te houden dat een oorzakelijk verband tussen een verschijnsel en een geneesmiddel niet altijd vaststaat. De meldingen van de nationale centra worden doorgegeven aan het WHO collaborating center UMC. Ook in deze database kunnen de meldingen afkomstig zijn van verschillende bronnen en kan de mate van waarschijnlijkheid van het oorzakelijk verband wisselen.

Casus 6

In 2014 ontving Bijwerkingencentrum Lareb een melding van PML bij een 64-jarige vrouw die vanwege psoriasis gedurende twee jaar werd behandeld met dimethylfumaraat (Psorinovo®) in een dosering van driemaal daags 240 mg. De overige medicatie bestond uit rizatriptan en lokaal betamethasonpropionaat/calcipotriol. Andere oorzaken van PML werden uitgesloten. Zij had nooit een systemische immunomodulerende behandeling ondergaan. De behandeling met dimethylfumaraat werd gestaakt en zij werd behandeld met corticosteroiden, mefloquine en mirtazapine. De diagnose PML werd bevestigd door (post mortem) aangetoond JC-virus in hersenweefsel en liquor. Er was geen sprake van langdurige of ernstige lymfopenie. Het laagst geme-

ten aantal lymfocyten bedroeg $0,8 \times 10^9/l$. De vrouw is overleden ten gevolge van PML en een IRIS. Recent werd deze casus ook elders gepubliceerd.¹³

Eerder had Bijwerkingencentrum Lareb een melding van een andere casus ontvangen van PML bij dimethylfumaraat (Psorinovo®) die ook in de literatuur werd beschreven (zie casus 2).⁹

Casus 7-13

In de database van het UMC zijn daarnaast elf gevallen van PML uit Duitsland opgenomen die in verband worden gebracht met het gebruik van dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®).¹⁴ Op grond van de ons beschikbare gegevens is het waarschijnlijk dat drie van deze patiënten reeds in de literatuur werden beschreven¹⁰⁻¹² en dat één melding een dubbelmelding betrof.

Resterende meldingen

Een samenvatting van de zeven resterende meldingen betreffende dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®) op grond van de ons beschikbare gegevens, ten opzichte van de literatuur, wordt hieronder beschreven:

Alle meldingen betroffen PML met als verdacht geneesmiddel dimethylfumaraat/monoethylfumaraat, met de indicatie psoriasis, en één melding waarbij de indicatie onbekend was. De meldingen betroffen zes mannen en één vrouw. De leeftijden varieerden van 47 jaar tot en met 71 jaar, de gemiddelde leeftijd was 60 jaar. Bij één patiënt was de leeftijd onbekend. De gebruiksduur die werd vermeld varieerde van twee tot negen jaar en was bij vier patiënten niet bekend. Een andere factor, die een rol kan hebben gespeeld bij het ontstaan van PML, werd bij één patiënt vermeld. Dit betrof het gebruik van cyclofosfamide. Bij deze patiënt werd dimethylfumaraat/monoethylfumaraat vijf maanden voor het ontstaan van PML gestopt, waarna werd gestart met cyclofosfamide. PML is een bekende bijwerking van cyclofosfamide.¹⁵

Bij twee patiënten werd ook lymfopenie als bijwerking vermeld. De aantallen lymfocyten bij de andere patiënten werden niet vermeld in de UMC-database. Bij twee patiënten werd tevens IRIS als reactie vermeld.

Twee patiënten overleden; één van deze patiënten betrof de patiënt die tevens cyclofosfamide had gebruikt. Eén van de patiënten was hersteld met restverschijnselen. Van de andere patiënten vermeldde de database dat zij op het moment van melden niet waren hersteld.

Casus 14

In november 2014 werd er vanuit de U.S. Food and Drug Administration (FDA) melding gemaakt van PML bij een patiënte die dimethylfumaraat (Tecfidera®) gebruikte in verband met multiple sclerose.¹⁶ Deze patiënte is overleden. De auteurs gaven aan dat dit tot dusverre de enige bevestigde casus van PML bij gebruik van dimethylfumaraat

(Tecfidera®) was. Deze patiënte had meer dan vier jaar dimethylfumaraat gebruikt. Voorafgaand aan de ontwikkeling van PML had de patiënte een erg laag aantal lymfocyten in het bloed. De auteurs van het bericht gaven aan dat het onbekend was of het lage aantal lymfocyten bij deze patiënte heeft bijgedragen in de ontwikkeling van de PML, en dat het onbekend is of een laag aantal lymfocyten een risicofactor is voor de ontwikkeling van PML bij patiënten die met dimethylfumaraat (Tecfidera®) worden behandeld.

BESCHOUWING

PML is een ernstige, levensbedreigende hersenaandoening, die wordt veroorzaakt door het JC-virus. Bij meer dan 80% van de volwassenen zijn antilichamen tegen het JC-virus aantoonbaar.¹⁷ Waarschijnlijk als gevolg van reactivatie kan het bij veel mensen latent aanwezige virus PML veroorzaken.¹⁸

De meest voorkomende oorzaken van reactivatie zijn hematologische maligniteiten, inflammatoire ziekten zoals sarcoidose, infectie met hiv, immunosuppressieve therapie en behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen zoals monoklonale antilichamen (natalizumab, efalizumab, rituximab).¹⁸

Als gevolg van reactivatie kan het JC-virus zich in de hersenen verspreiden en demyelinisatie veroorzaken. De meest voorkomende symptomen zijn gedragsveranderingen, cognitieve stoornissen, motorische zwakte, loop-, visus-, spraak en coördinatiestoornissen, hoofdpijn en insulsten.¹⁹

Indien de oorzaak van virusreactivatie niet kan worden weggenomen, leidt PML meestal tot het overlijden van de patiënt. Er is geen specifieke therapie beschikbaar voor de bestrijding van het virus.²⁰ In de praktijk worden mefloquine en mirtazapine soms gebruikt omdat zij theoretisch het JC-virus zouden kunnen remmen.^{21,22} Na staken van de immunosuppressieve of immunomodulerende therapie kan het IRIS optreden, hetgeen gepaard gaat met ernstige ziekteverschijnselen. Indien een patiënt PML overleeft, dan blijven meestal neurologische restverschijnselen bestaan.

In de dermatologie was PML tot voor kort een onbekende aandoening, maar sinds de intrede van de biologicals worden ook dermatologen met deze zeldzame aandoening geconfronteerd. Efalizumab werd aan het begin van deze eeuw geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis. In 2009 werd efalizumab van de markt gehaald wegens het optreden van PML bij enkele patiënten. PML werd bij deze patiënten geconstateerd na een behandelperiode van drie jaar.²³

Tot voor kort bestonden geen concrete aanwijzingen voor een verhoogd risico op het ontstaan van opportunistische infecties als gevolg van behandeling met fumaraten.

Sinds 2013 blijkt echter dat orale behandeling met fumaraten, dimethylfumaraat in het bijzonder, gepaard kan gaan met het ontstaan van PML. Reeds geruime tijd is bekend dat fumaraten een modulerend effect hebben op het immuunsysteem.²⁴

Regelmatig treedt tijdens de behandeling een lymfopenie op. Het blijkt hierbij te gaan om een vermindering van de CD4⁺- en CD8⁺-T-lymfocyten.²⁵ De oorzaak van de lymfopenie is nog niet geheel opgehelderd. Een mogelijk mechanisme is apoptose, zoals werd beschreven bij mestcellen.²⁶

Het is aannemelijk dat lymfopenie een oorzaak kan zijn van reactivatie van het JC-virus bij de patiënten die PML ontwikkelden tijdens behandeling met fumaraten. Echter, bij de door Lareb ontvangen casus betreffende dimethylfumaraat (Psorinovo®), die tevens werd gepubliceerd in de literatuur¹³ en een casus uit de literatuur betreffende dimethylfumaraat/monoethylfumaraat (Fumaderm®)¹² was geen sprake van een ernstige lymfopenie voorafgaand aan het ontstaan van PML.

Het ontstaan van PML bij patiënten met hiv-infectie of tijdens immunosuppressieve therapie wordt toegeschreven aan depletie van CD4⁺- en CD8⁺-lymfocyten in het bloed.¹⁸ Een specifieke CD8⁺-T-celrespons is noodzakelijk om het JC-virus onder controle te houden en CD4⁺-T-cellen zijn nodig om de CD8⁺-T-celrespons te onderhouden.¹⁸ Bij het ontstaan van PML als gevolg van behandeling met biologicals spelen waarschijnlijk andere mechanismen een rol.¹⁸

AANBEVELINGEN

Het ontstaan van PML als gevolg van behandeling met fumaraten lijkt vooralsnog zeer zeldzaam te zijn (veertien gevallen in dit artikel).

Onderrapportage is evenwel niet uitgesloten.

Extra waakzaamheid is geboden aangezien het een zeer ernstige aandoening betreft. Bij patiënten die vanwege psoriasis worden behandeld met fumaraten moet zoals gebruikelijk controle plaatsvinden op onder andere lymfopenie en leukopenie. Mogelijk kan lymfopenie een oorzakelijke rol spelen bij het ontstaan van PML.

In de NVDV richtlijn *Psoriasis 2011* en in de Europese richtlijn wordt aanbevolen de behandeling met fumaraten tijdelijk te staken of de dosis te verminderen indien het aantal circulerende lymfocyten minder dan $0,5 \times 10^9/l$ bedraagt of het aantal leukocyten minder dan $3 \times 10^9/l$.^{3,4} Het is van groot belang dat dit advies wordt opgevolgd.

Tijdens behandeling met fumaraten moet aandacht worden besteed aan het ontwikkelen van neurologische verschijnselen. De patiënten moeten hierover worden geïnformeerd. Als symptomen ontstaan die kunnen wijzen op PML, dan dient de behandeling te worden gestaakt en moet de patiënt worden verwezen naar de neuroloog.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) zijn op de hoogte van het voorkomen van PML tijdens behandeling met fumaraten. In november 2014 schreef de fabrikant van dimethylfumaraat Tecfidera®, Biogen Idec, een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) met risico-informatie ten aanzien van dimethylfumaraat Tecfidera®.²⁷ Deze brief werd in overleg met het

Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), het CBG en IGZ gestuurd naar alle neurologen (in opleiding) en verpleegkundig specialisten neurologie. Ook startte de EMA een procedure ten aanzien van eventuele verdere maatregelen met betrekking tot de geregistreerde toepassingen van de fumaraten (zoals beschreven in het openbare vergaderverslag van februari 2015).²⁸ Dit betreft een eventuele harmonisatie van een onderdeel van de *Summary of Product Characteristics* van dimethylfumaraat Tecfidera® en het in Duitsland geregistreerde dimethylfumaraat/monoethylfumaraat Fumaderm®, beoordeling van voorgestelde aanvullende studies, advisering ten aanzien van verdere risicominimaliserende maatregelen en frequentie van bloedbeeldcontrole, definiëring van cut-offwaarden en advisering ten aanzien van anti-JC-virus-antilichaamtests.

De niet-geregistreerde toepassing van het in Nederland magistraal bereide dimethylfumaraat (Psorinovo®) en dimethylfumaraat/monoethylfumaraat bij psoriasis valt onder toezicht van IGZ. Het is niet bekend of IGZ eventueel beperkende maatregelen overweegt ten aanzien van het gebruik van fumaraten.

Disclaimer: De mening en de conclusies van de auteurs komen niet noodzakelijkerwijs overeen met die van de verschillende nationale centra voor geneesmiddelenbewaking of het WHO collaborating center UMC.

LITERATUUR

- Nugteren-Huying WM, Schroeff JG van der, Hermans J, Suurmond D. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:311-2.
- Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:769-71.
- <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Psoriasis-2011.pdf>
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
- Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwens Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:363-9.
- Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:603-11.
- Roodnat JI, Christiaans MH, Nugteren-Huying WM, Schroeff JG van der, Chang PC. Acute nierinsufficiëntie bij patiënten behandeld met fumaarzuurresters wegens psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2623-6.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013;368:1657-8.
- Oosten BW van, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013;368:1658-9.
- Buttmann M, Stoll G. Case Reports of PML in Patients Treated for Psoriasis (letter). *N Engl J Med* 2013;369:1080-2.
- Stoppe M, Thomä E, Liebert UG, et al. Cerebellar manifestation of PML under fumarate and after efalizumab treatment of psoriasis. *J Neurol* 2014;261:1021-4.
- Hoepner R, Faissner S, Klasing A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy during fumarate monotherapy of psoriasis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e85.
- Nieuwkamp DJ, Murk JL, Cremers CHP, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1474-6.
- WHO Global Individual Case Safety Reports database (VigiLyze). (version date: 2015, access date: 09-04-2015) <https://vigilyze.who-umc.org/#/Search> (access restricted).
- Schmedt N, Andersohn F, Garbe E. Signals of progressive multifocal leukoencephalopathy for immunosuppressants: a disproportionality analysis of spontaneous reports within the US Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1216-20.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Sinds 2013 werden veertien gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gerapporteerd tijdens behandeling met fumaraten. In de meeste gevallen is een causaal verband aannemelijk. In dit artikel worden de gepubliceerde casus beschreven, en de gevallen die gemeld zijn bij de nationale centra voor geneesmiddelenbewaking en het World Health Organization (WHO) collaborating center for international drug monitoring UMC (Uppsala Monitoring Center te Zweden). PML is een ernstige aandoening en daarom is waakzaamheid geboden tijdens behandeling met fumaraten. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze mogelijke bijwerking.

TREFWOORDEN

progressieve multifocale leuko-encefalopathie – fumaraten – dimethylfumaraat

SUMMARY

Since 2013 fourteen cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during treatment with fumarates. In most cases a causal relation is plausible. In this article the published cases and the cases reported to national pharmacovigilance centers and the World Health Organization (WHO) collaborating center for international drug monitoring UMC (Uppsala Monitoring Centre in Sweden), are described. PML is a serious disease and therefore care should be taken when treating patients with fumarates. Patients should be informed about this possible adverse event.

KEYWORDS

progressive multifocal leukoencephalopathy – fumarates – dimethylfumarate